

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

FLUOXETINA FIDIA 20 mg capsule rigide  
FLUOXETINA FIDIA 20 mg compresse solubili  
FLUOXETINA FIDIA 20 mg/5 ml soluzione orale

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

FLUOXETINA FIDIA 20 mg capsule rigide  
Ogni capsula rigida contiene: principio attivo: 22,36 mg di fluoxetina cloridrato equivalenti a 20,00 mg di fluoxetina.

FLUOXETINA FIDIA 20 mg compresse solubili  
Ogni compressa solubile contiene:  
principio attivo: 22,36 mg di fluoxetina cloridrato equivalenti a 20,00 mg di fluoxetina.  
Eccipiente con effetti noti: sorbitolo

FLUOXETINA FIDIA 20 mg/5 ml soluzione orale  
5 ml di soluzione orale contengono: principio attivo: 22,36 mg di fluoxetina cloridrato equivalenti a 20,00 mg di fluoxetina.  
Eccipiente con effetti noti: sorbitolo, acido benzoico

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Capsula rigida, compressa solubile, soluzione orale.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Adulti:

Episodi di depressione maggiore.

Disturbo ossessivo compulsivo.

Bulimia nervosa: FLUOXETINA FIDIA é indicato in associazione alla psicoterapia per la riduzione delle abbuffate ("binge-eating") e delle condotte di eliminazione ("purging activity").

Bambini e adolescenti di 8 anni di età ed oltre:

Episodio di depressione maggiore di grado da moderato a grave, se la depressione non risponde alla psicoterapia dopo 4-6 sedute. La terapia con antidepressivo deve essere proposta ad un bambino o ad una persona giovane con depressione da moderata a grave solo in associazione con una contemporanea psicoterapia.

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

Per somministrazione orale

Adulti:

### *Episodi di depressione maggiore*

Adulti ed anziani: la dose raccomandata è di 20 mg/die. Se necessario il dosaggio deve essere riesaminato e corretto entro 3-4 settimane dall'inizio della terapia e quindi valutato se clinicamente appropriato. Sebbene ai dosaggi più alti vi possa essere un potenziale maggiore di comparsa di effetti indesiderati, in alcuni pazienti, con una risposta terapeutica insufficiente ai 20 mg, la dose può essere gradualmente aumentata fino ad un massimo di 60 mg (vedere paragrafo 5.1). Variazioni del dosaggio devono essere effettuate con attenzione su ogni singolo individuo, per mantenere il paziente alla più bassa dose efficace. In accordo con le linee guida dell'OMS (WHO consensus statement), il trattamento con antidepressivo deve continuare per almeno 6 mesi.

### *Disturbo ossessivo compulsivo*

Adulti ed anziani: la dose raccomandata è 20 mg/die. Sebbene ai dosaggi più alti vi possa essere un potenziale maggiore di comparsa di effetti indesiderati, un aumento della dose può essere preso in considerazione dopo due settimane in assenza di una risposta terapeutica fino ad un massimo di 60 mg. Se entro 10 settimane non si osserva un miglioramento, il trattamento con fluoxetina deve essere ripreso in esame. Se è stata ottenuta una buona risposta terapeutica, il trattamento può essere continuato ad un dosaggio adattato su base individuale. Anche se non ci sono studi sistematici che consentano di stabilire per quanto tempo continuare il trattamento con fluoxetina, il Disturbo Ossessivo Compulsivo è una condizione cronica ed è ragionevole considerare un prolungamento della terapia oltre le 10 settimane nei pazienti che rispondono al trattamento. Variazioni del dosaggio devono essere effettuate con attenzione su ogni singolo individuo, per mantenere il paziente alla più bassa dose efficace. La necessità di un trattamento deve essere rivalutata periodicamente. Nei pazienti che hanno risposto bene alla farmacoterapia alcuni clinici ritengono utile una contemporanea psicoterapia comportamentale.

Nel Disturbo Ossessivo Compulsivo non è stata dimostrata una efficacia nel lungo termine (oltre le 24 settimane).

### *Bulimia nervosa*

Adulti ed anziani: la dose consigliata è di 60 mg/die.

Nella bulimia nervosa non è stata dimostrata una efficacia nel lungo termine (oltre i 3 mesi).

### *In tutte le indicazioni,*

La dose consigliata può essere aumentata o diminuita. Non sono state sistematicamente valutate dosi superiori a 80 mg/die.

### *Popolazione pediatrica - Bambini e adolescenti dagli 8 anni in su ((Episodio di depressione maggiore di grado da moderato a grave)*

Il trattamento deve essere iniziato e controllato sotto la supervisione dello specialista.

La dose iniziale è 10 mg al giorno (somministrati come 2,5 ml di una formulazione liquida di fluoxetina). Aggiustamenti posologici della dose devono essere effettuati con attenzione, su base individuale, per mantenere il paziente alla dose minima efficace.

Dopo una-due settimane, la dose può essere aumentata a 20 mg al giorno. L'esperienza clinica con dosi giornaliere superiori ai 20 mg è minima. Esistono solo dati limitati sul trattamento oltre le 9 settimane.

### *Bambini con ridotto peso corporeo*

Poiché le concentrazioni plasmatiche di farmaco sono elevate in bambini di ridotto peso corporeo, l'effetto terapeutico si può ottenere con dosi più basse di farmaco (vedere paragrafo 5.2).

Per pazienti pediatrici che rispondono al trattamento, la necessità di continuare il trattamento dopo 6 mesi deve essere rivalutata. Se non si raggiungono benefici clinici entro 9 settimane, il

trattamento farmacologico è da riconsiderare.

#### *Anziani*

Si consiglia cautela quando si aumenta la dose e la dose giornaliera non deve generalmente superare i 40 mg. La dose massima consigliata è 60 mg/die.

#### *Alterazione della funzionalità epatica*

Una dose più bassa o meno frequente (per es. 20 mg a giorni alterni) deve essere presa in considerazione nei pazienti con insufficienza epatica (vedere paragrafo 5.2), o nei pazienti in cui vi è la possibilità di un'interazione tra FLUOXETINA FIDIA e medicinali assunti in concomitanza (vedere paragrafo 4.5).

#### *Sintomi da sospensione osservati in seguito a sospensione del trattamento con FLUOXETINA FIDIA*

L'interruzione brusca deve essere evitata. Quando si interrompe il trattamento con Fluoxetina Fidia la dose deve essere ridotta gradualmente in un periodo di almeno 1-2 settimane, allo scopo di evitare reazioni da sospensione (vedere paragrafi 4.4 e 4.8). se in seguito a riduzione della dose o in seguito ad interruzione del trattamento si osservano sintomi intollerabili, si può prendere in considerazione il ripristino della dose precedentemente prescritta. Successivamente il medico può continuare a ridurre la dose, ma in maniera più graduale.

#### *Modo di somministrazione*

Fluoxetina può essere somministrata in dose singola o frazionata, durante o lontano dai pasti.

Quando si interrompe il trattamento con FLUOXETINA FIDIA il principio attivo permane nell'organismo per settimane. Questo deve essere tenuto a mente quando si inizia o si interrompe il trattamento farmacologico.

Le capsule e le preparazioni in forma liquida sono bioequivalenti.

### **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1

La fluoxetina è controindicata in associazione agli inibitori irreversibili e non selettivi della Monoamino Ossidasi (ad esempio, iproniazide) (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

La fluoxetina è controindicata in associazione a metoprololo utilizzato nel trattamento dell'insufficienza cardiaca (vedere paragrafo 4.5).

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

#### *Popolazione pediatrica - Bambini e adolescenti di età inferiore ai 18 anni*

Comportamenti correlati al suicidio (tentativo di suicidio e pensieri suicidari) ed atteggiamento ostile (soprattutto aggressività, comportamento oppositivo e ira) sono stati osservati più frequentemente in studi clinici su bambini e adolescenti trattati con antidepressivi rispetto a quelli trattati con placebo. Fluoxetina Fidia deve essere utilizzato nei bambini e adolescenti di età compresa tra gli 8 e i 18 anni solo per il trattamento degli episodi di depressione maggiore di grado da moderato a grave e non deve essere usato in altre indicazioni. Qualora, in base ad esigenze mediche, dovesse essere presa la decisione di effettuare il trattamento, il paziente deve essere attentamente monitorato per la comparsa di sintomi suicidari. Inoltre, nei bambini e negli adolescenti sono disponibili solo dati limitati per quanto concerne gli effetti a lungo termine sulla sicurezza, inclusi gli effetti sulla crescita, sulla maturazione sessuale e sullo sviluppo cognitivo, emotivo e comportamentale (vedere paragrafo 5.3).

In uno studio clinico della durata di 19 settimane, in bambini e adolescenti trattati con fluoxetina, si è osservato

una riduzione dell'altezza ed un aumento di peso (vedere paragrafo 5.1). Non è stato stabilito se c'è un effetto sul raggiungimento dell'altezza normale da adulto. Non può essere esclusa la possibilità di un ritardo nella pubertà (vedere paragrafi 5.3 e 4.8). La crescita e lo sviluppo puberale (altezza, peso e stadiazione secondo TANNER) devono pertanto essere monitorati durante e dopo il trattamento con fluoxetina. Se entrambi risultano rallentati, deve essere richiesta una valutazione pediatrica.

In studi clinici pediatrici, mania e ipomania sono state riportate frequentemente (vedere paragrafo 4.8). Pertanto, si raccomanda di effettuare un regolare monitoraggio per la comparsa di mania/ipomania. Fluoxetina deve essere sospesa in qualunque paziente che stia entrando in una fase maniacale.

È importante che il medico discuta attentamente i rischi ed i benefici del trattamento con il ragazzo o l'adolescente e/o i loro genitori.

#### *Eruzione cutanea e reazioni allergiche*

Sono stati riportati eruzione cutanea, eventi anafilattoidi ed eventi sistemici progressivi, talvolta gravi (coinvolgendo la cute, i reni, il fegato o i polmoni). Alla comparsa dell'eruzione cutanea o di altri fenomeni di natura allergica per i quali non può essere identificata una diversa etiologia, la somministrazione di fluoxetina deve essere sospesa.

#### *Convulsioni*

Le convulsioni costituiscono un rischio potenziale con i farmaci antidepressivi. Pertanto, come per altri antidepressivi, fluoxetina deve essere somministrata con cautela nei pazienti con anamnesi di convulsioni. Il trattamento deve essere sospeso in qualunque paziente che manifesti la comparsa di convulsioni o in cui si osservi un aumento nella frequenza delle convulsioni. La somministrazione di fluoxetina deve essere evitata in pazienti con disturbi convulsivi instabili/epilessia ed i pazienti con epilessia controllata devono essere attentamente monitorati (vedere paragrafo 4.5).

#### *Terapia elettroconvulsiva (ECT)*

In pazienti trattati con fluoxetina che ricevono un trattamento con ECT, ci sono stati rari casi di convulsioni prolungate, per cui si consiglia cautela.

#### *Mania*

Gli antidepressivi devono essere usati con cautela nei pazienti con anamnesi di mania/ipomania. Come con tutti i farmaci antidepressivi, fluoxetina deve essere sospesa in qualunque paziente che stia entrando in una fase maniacale.

#### *Funzionalità Epatica/Renale*

La fluoxetina è ampiamente metabolizzata dal fegato ed eliminata dai reni. Nei pazienti con disfunzione epatica significativa è consigliata una dose più bassa, per es. un dosaggio a giorni alterni. Quando è stata somministrata fluoxetina 20 mg/die per 2 mesi, i pazienti con grave insufficienza renale (GFR < 10 ml/min) che necessitavano della dialisi, non hanno mostrato alcuna differenza nei livelli plasmatici di fluoxetina o norfluoxetina rispetto ai soggetti di controllo con normale funzionalità renale.

#### *Tamoxifene*

La fluoxetina, un potente inibitore del citocromo CYP2D6, può comportare una riduzione delle concentrazioni plasmatiche di endoxifene, uno dei metaboliti attivi più importanti del tamoxifene. Pertanto, laddove possibile, la somministrazione di fluoxetina deve essere evitata durante il trattamento con tamoxifene (vedere paragrafo 4.5).

#### *Effetti cardiovascolari*

Durante il periodo post-commercializzazione sono stati riportati casi di allungamento del tratto QT e aritmia ventricolare, incluse torsioni di punta (vedere paragrafi 4.5, 4.8 e 4.9). La fluoxetina deve essere usata con cautela in pazienti con condizioni quali sindrome congenita del QT lungo, anamnesi familiare di allungamento dell'intervallo QT o altre condizioni cliniche che predispongano alle aritmie (ad es. ipokaliemia, ipomagnesemia, bradicardia, infarto miocardico acuto o insufficienza cardiaca scompensata) o a una maggiore

esposizione alla fluoxetina (ad es. alterazione della funzionalità epatica) o l'uso in associazione con medicinali noti per indurre un prolungamento dell'intervallo QT e/o la torsione di punta (vedere paragrafo 4.5). Nel caso in cui siano trattati pazienti affetti da malattia cardiaca stabile, deve essere presa in considerazione l'esecuzione di un ECG prima dell'inizio del trattamento.

In caso di segni di aritmia cardiaca durante l'assunzione di fluoxetina, il trattamento deve essere interrotto e deve essere eseguito un ECG.

#### *Perdita di peso*

Nei pazienti che assumono fluoxetina può verificarsi perdita di peso, ma questa è abitualmente proporzionale al peso corporeo di partenza.

#### *Diabete*

Nei pazienti diabetici, il trattamento con un SSRI può alterare il controllo glicemico. Durante terapia con fluoxetina si è verificata ipoglicemia, mentre iperglicemia si è sviluppata dopo sospensione del farmaco. Può essere necessario un aggiustamento del dosaggio dell'insulina e/o dell'ipoglicemizzante orale.

#### *Suicidio/pensieri suicidari o peggioramento del quadro clinico*

La depressione è associata ad aumentato rischio di pensieri suicidari, autolesionismo e suicidio (suicidio/eventi correlati). Tale rischio persiste fino a che si verifichi una remissione significativa della malattia. Poiché possono non verificarsi miglioramenti durante le prime settimane di trattamento o in quelle immediatamente successive, i pazienti devono essere attentamente controllati fino ad avvenuto miglioramento. È esperienza clinica in generale che il rischio di suicidio può aumentare nelle prime fasi del miglioramento.

Altre patologie psichiatriche per le quali FLUOXETINA FIDIA è prescritto possono anche essere associate ad un aumentato rischio di comportamento suicidario. Inoltre, queste patologie possono essere associate al disturbo depressivo maggiore. Quando si trattano pazienti con disturbi depressivi maggiori si devono, pertanto, osservare le stesse precauzioni seguite durante il trattamento di pazienti con altre patologie psichiatriche.

Pazienti con anamnesi positiva per comportamento o pensieri suicidari, o che manifestano un grado significativo di ideazione suicidaria prima dell'inizio del trattamento, sono a rischio maggiore di ideazione suicidaria o di tentativi di suicidio, e devono essere attentamente controllati durante il trattamento. Una metanalisi degli studi clinici condotti con farmaci antidepressivi in confronto con placebo nella terapia di disturbi psichiatrici, ha mostrato un aumento del rischio di comportamento suicidario nella fascia di età inferiore a 25 anni dei pazienti trattati con antidepressivi rispetto al placebo.

La terapia farmacologica con antidepressivi deve essere sempre associata ad una stretta sorveglianza dei pazienti, in particolare di quelli ad alto rischio, specialmente nelle fasi iniziali del trattamento e dopo cambiamenti di dose. I pazienti (o chi si prende cura di loro) devono essere avvertiti della necessità di monitorare e di riportare immediatamente al proprio medico curante qualsiasi peggioramento del quadro clinico, l'insorgenza di comportamento o pensieri suicidari o di insoliti cambiamenti comportamentali.

#### *Acatisia/irrequietezza psicomotoria*

L'uso di FLUOXETINA FIDIA è stato associato allo sviluppo di acatisia, caratterizzata da una sensazione interna di irrequietezza e di agitazione psicomotoria quale l'impossibilità di sedere o stare immobile, generalmente associate ad un malessere soggettivo. Ciò è più probabile che accada entro le prime settimane di trattamento. In pazienti che sviluppano questi sintomi, l'aumento del dosaggio può essere dannoso.

#### *Sintomi da sospensione osservati in seguito ad interruzione del trattamento con SSRI*

I sintomi da sospensione osservati quando il trattamento è interrotto sono comuni, in particolare in caso di brusca interruzione (vedere paragrafo 4.8).

Negli studi clinici gli eventi avversi osservati con l'interruzione del trattamento si presentavano nel 60%

circa dei pazienti trattati sia con fluoxetina, sia con placebo. Di questi eventi avversi, il 17% nel gruppo con fluoxetina ed il 12% nel gruppo con placebo furono di natura grave.

Il rischio di comparsa dei sintomi da sospensione può dipendere da diversi fattori, compresi la durata della terapia, il dosaggio e il tasso di riduzione della dose.

Le reazioni più comunemente riportate sono capogiro, disturbi del sensorio (comprese parestesia e sensazione di scossa elettrica), disturbi del sonno (compresi insonnia e sogni vividi), astenia, agitazione o ansia, nausea e/o vomito, tremore, confusione, sudorazione, cefalea, diarrea, palpitazioni, instabilità emotiva, irritabilità e disturbi visivi. Generalmente, l'intensità di tali sintomi è da lieve a moderata, tuttavia in alcuni pazienti può essere grave. In genere compaiono entro i primi giorni di sospensione del trattamento. Generalmente tali sintomi sono auto-limitanti, e di solito si risolvono entro due settimane, sebbene in alcuni individui possano durare più a lungo (2-3 mesi o più). Si consiglia, pertanto, di ridurre gradualmente la dose di FLUOXETINA FIDIA quando si sospende il trattamento, nel corso di un periodo di almeno 1-2 settimane, in base alle necessità del paziente (vedere *Sintomi da sospensione osservati in seguito ad interruzione del trattamento con Fluoxetina Fidia*, paragrafo 4.2).

*Emorragia:* Con l'impiego di SSRI sono state riportate manifestazioni di sanguinamento a livello cutaneo come l'ecchimosi e la porpora. Durante il trattamento con fluoxetina l'ecchimosi è stata riportata come un evento non frequente. Altre manifestazioni emorragiche (per es. emorragie ginecologiche, sanguinamenti a carico del tratto gastrointestinale ed altri sanguinamenti a livello cutaneo o mucoso) sono stati riportati raramente. Nei pazienti che assumono SSRI si consiglia cautela, specialmente durante l'uso contemporaneo con anticoagulanti orali, farmaci noti per influenzare la funzione piastrinica (per es. gli antipsicotici atipici come la clozapina, le fenotiazine, la maggior parte degli antidepressivi triciclici, l'aspirina, i FANS) o altri farmaci che possono aumentare il rischio di sanguinamento, così come nei pazienti con anamnesi positiva per manifestazioni patologiche caratterizzate da sanguinamento (vedere paragrafo 4.5).

#### *Midriasi*

È stata segnalata l'insorgenza di midriasi correlata all'utilizzo di fluoxetina. Pertanto è necessario prestare attenzione nel prescrivere fluoxetina a pazienti con aumento della pressione intraoculare o a rischio di glaucoma ad angolo acuto.

#### *Sindrome serotoninergica o eventi simili alla sindrome maligna da neurolettici*

In rare occasioni lo sviluppo di una sindrome serotoninergica o di eventi simili alla sindrome maligna da neurolettici sono stati riportati in associazione al trattamento con fluoxetina, particolarmente quando la fluoxetina viene somministrata in associazione con altri farmaci serotoninergici (tra cui L-triptofano) e/o neurolettici (vedere paragrafo 4.5). Poiché queste sindromi possono dare luogo a condizioni potenzialmente pericolose per la vita del paziente, se si verificano tali eventi (caratterizzati da insiemi di sintomi quali ipertermia, rigidità, mioclono, instabilità del sistema nervoso autonomo con possibili fluttuazioni rapide dei segni vitali, modificazioni dello stato mentale che comprendono stato confusionale, irritabilità e agitazione estrema fino al delirio e al coma), il trattamento con fluoxetina deve essere sospeso e deve essere iniziato un trattamento sintomatico di supporto.

*Inibitori irreversibili non selettivi della Monoamino Ossidasi (ad es. Iproniazide):* Casi di reazioni gravi e talvolta letali sono stati riportati in pazienti che assumevano un SSRI in combinazione con un inibitore irreversibile e non selettivo della monoamino ossidasi (IMAO).

Alcuni casi si sono presentati con caratteristiche simili alla sindrome serotoninergica (che possono assomigliare ed essere diagnosticati come sindrome maligna da neurolettici). La ciproptadina o il dantrolene possono essere di beneficio ai pazienti che presentano tali reazioni. Sintomi di un'interazione farmacologica con un IMAO comprendono: ipertermia, rigidità, mioclono, instabilità del sistema nervoso autonomo con possibili fluttuazioni rapide dei segni vitali, modificazioni dello stato mentale che comprendono stato confusionale, irritabilità ed agitazione estrema fino al delirio ed al coma.

Pertanto, la fluoxetina è controindicata in associazione con un IMAO irreversibile e non selettivo (vedi paragrafo 4.3).

Dal momento che quest'ultimo ha un effetto di durata pari a due settimane, il trattamento con fluoxetina deve essere intrapreso rigorosamente 2 settimane dopo la sospensione del trattamento con un IMAO irreversibile e non selettivo. Allo stesso modo, devono trascorrere almeno 5 settimane dopo la sospensione del trattamento con fluoxetina prima dell'inizio della terapia con un IMAO irreversibile e non selettivo.

#### 4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

*Emivita:* Deve essere tenuta presente la lunga emivita di eliminazione di entrambi, fluoxetina e norfluoxetina (vedere paragrafo 5.2), quando si devono prendere in considerazione le interazioni farmacologiche di tipo farmacodinamico o farmacocinetico (per es. nel cambiare da fluoxetina ad altri antidepressivi).

Associazioni controindicate

*Inibitori irreversibili e non selettivi della Monoamino Ossidasi (ad es. Iproniazide):*

Casi di reazioni gravi e talvolta letali sono stati riportati in pazienti che assumevano un SSRI in combinazione con un inibitore della monoamino ossidasi irreversibile e non selettivo (IMAO). Alcuni casi si sono presentati con caratteristiche simili alla sindrome serotoninergica (che possono assomigliare ed essere diagnosticati come sindrome maligna da neurolettici). La ciproptadina o il dantrolene possono essere di beneficio ai pazienti che presentano tali reazioni. Sintomi di un'interazione farmacologica con un IMAO comprendono: ipertermia, rigidità, mioclono, instabilità del sistema nervoso autonomo con possibili fluttuazioni rapide dei segni vitali, modificazioni dello stato mentale che comprendono stato confusionale, irritabilità ed agitazione estrema fino al delirio ed al coma.

Pertanto, la fluoxetina è controindicata in associazione con un IMAO irreversibili e non selettivo (vedi paragrafo 4.3).

Dal momento che quest'ultimo ha un effetto di durata pari a due settimane, il trattamento con fluoxetina deve essere intrapreso rigorosamente 2 settimane dopo la sospensione del trattamento con un IMAO irreversibile e non selettivo. Allo stesso modo, devono trascorrere almeno 5 settimane dopo la sospensione del trattamento con fluoxetina prima dell'inizio della terapia con un IMAO irreversibile e non selettivo.

*Metoprololo utilizzato in caso di insufficienza cardiaca:* il rischio di eventi avversi del metoprololo, inclusa bradicardia eccessiva, può risultare aumentato per via di un'inibizione del suo metabolismo da parte della fluoxetina (vedere paragrafo 4.3).

Associazioni non consigliate:

*Tamoxifene:* come riportato in letteratura, le interazioni farmacocinetiche tra inibitori del citocromo CYP2D6 e tamoxifene, portano ad una riduzione del 65-75% dei livelli plasmatici di uno o più metaboliti attivi del tamoxifene (ad esempio endoxifene). In alcuni studi è riportata la riduzione dell'efficacia di tamoxifene con l'uso concomitante di antidepressivi SSRI. Poiché la riduzione dell'effetto di tamoxifene non può essere esclusa, l'associazione con potenti inibitori CYP2D6 deve essere evitata, laddove possibile (vedere paragrafo 4.4).

*Alcool:* Nei test abituali, la fluoxetina non determina un aumento dei livelli di alcolemia né potenzia gli effetti dell'alcool. Tuttavia, la combinazione di un trattamento con SSRI ed alcool non è consigliabile.

*IMAO-Tipo A* inclusi Linezolid e Metiltionio cloruro (blu di metilene): rischio di sindrome serotoninergica, inclusa diarrea, tachicardia, sudorazione, tremore, confusione e coma. Qualora l'utilizzo combinato di questi principi attivi con fluoxetina non possa essere evitato, si consiglia un attento monitoraggio clinico e gli agenti concomitanti devono essere iniziati ai dosaggi più bassi raccomandati (vedi paragrafo 4.4).

*Mequitazina*: il rischio di eventi avversi alla mequitazina (così come il prolungamento dell'intervallo QT) può aumentare a causa di un'inibizione del suo metabolismo da parte della fluoxetina.

Associazioni che richiedono precauzioni per il loro impiego:

*Fenitoina*: Alterazioni dei livelli ematici sono state osservate quando viene associata con fluoxetina. In alcuni casi si sono verificate manifestazioni di tossicità. Si consiglia pertanto di somministrare il farmaco concomitante secondo schemi terapeutici conservativi e di seguire attentamente le condizioni cliniche del paziente.

*Farmaci serotoninergici (litio, tramadolo, triptani, triptofano, selegilina (IMAO-Tipo B), erba di S. Giovanni (Hypericum perforatum))*: sono stati riportati casi di sindrome serotoninergica lieve quando gli SSRI sono stati somministrati con altri farmaci aventi un effetto serotoninergico. Pertanto, la contemporanea somministrazione di fluoxetina con farmaci serotoninergici deve essere intrapresa con cautela, con un monitoraggio clinico più attento e frequente (vedere paragrafo 4.4

*Farmaci che influiscono sull'emostasi (anticoagulanti orali, con qualunque meccanismo, antiaggreganti piastrinici, inclusi aspirina e antiinfiammatori non steroidei)*: rischio di aumento del sanguinamento.

Deve essere effettuato un monitoraggio attento della coagulazione e più frequente dell'INR. È preferibile un aggiustamento della dose durante il trattamento con fluoxetina e dopo la sua sospensione (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).

*Allungamento del tratto QT*: non sono stati condotti studi di farmacocinetica e farmacodinamica tra fluoxetina e altri medicinali che prolungano l'intervallo QT. Non può essere escluso un effetto additivo di fluoxetina e questi medicinali. Pertanto è necessario prestare attenzione nella somministrazione contemporanea di fluoxetina e medicinali che allungano l'intervallo QT, quali antiaritmici di Classe IA e III, antipsicotici (ad es. derivati fenotiazinici, pimozide, aloperidolo), antidepressivi triciclici, alcuni antimicrobici (ad es. sparfloxacina, moxifloxacina, eritromicina E.V., pentamidina), trattamenti antimalarici (in particolare alofantrina) alcuni antistaminici (astemizolo, mizolastina) (vedere paragrafi 4.4, 4.8 e 4.9).

*Ciproeptadina*: sono stati segnalati singoli casi di riduzione dell'attività antidepressiva della fluoxetina quando utilizzata in associazione alla ciproeptadina.

*Farmaci che causano iponatriemia*: l'iponatriemia è un effetto indesiderato della fluoxetina. L'utilizzo in associazione ad altri farmaci che possono provocare iponatriemia (ad es. diuretici, desmopressina, carbamazepina, oxcarbazepina) può causare un aumento del rischio (vedere paragrafo 4.8).

*Farmaci che abbassano la soglia epilettogena*: le convulsioni sono un effetto indesiderato della fluoxetina. L'utilizzo in associazione ad altri farmaci che possono ridurre la soglia convulsiva (ad esempio antidepressivi triciclici, altri SSRI, fenotiazine, butirrofenoni, meflochina, cloroquina, bupropione, tramadolo) può causare un aumento del rischio di manifestare convulsioni.

*Altri farmaci metabolizzati dal CYP2D6*: la fluoxetina è un potente inibitore dell'enzima CYP2D6, per cui una concomitante terapia con farmaci ugualmente metabolizzati da questo sistema enzimatico può portare ad interazioni farmacologiche, in particolare farmaci che hanno un indice terapeutico basso (come flecainide, propafenone, nebivololo, encainide, carbamazepina ed antidepressivi triciclici) o che devono essere titolati, ma anche con atomexidina, carbamazepina, antidepressivi triciclici e risperidone. La terapia deve essere iniziata o adattata a partire dal valore più basso del range di dosaggio. Ciò dovrà essere attuato anche se la fluoxetina è stata assunta nelle 5 settimane precedenti.

#### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

### *Gravidanza*

Alcuni studi epidemiologici suggeriscono un aumentato rischio di difetti cardiovascolari associati all'uso di fluoxetina durante il primo trimestre. Il meccanismo è sconosciuto, complessivamente, i dati suggeriscono che il rischio di avere un bambino con un difetto cardiovascolare a seguito di esposizione materna alla fluoxetina è nella misura di 2/100 a fronte di un tasso atteso per tali difetti di circa 1/100 nella popolazione generale.

I dati epidemiologici hanno suggerito che l'uso degli SSRI in gravidanza, particolarmente a fine gravidanza, può aumentare il rischio di ipertensione polmonare persistente nel neonato (PPHN). Il rischio osservato era di circa 5 casi per 1000 gravidanze. Nella popolazione generale, si verificano 1-2 casi di PPHN per 1000 gravidanze.

Se la fluoxetina usata viene utilizzata durante la gravidanza, deve essere usata cautela, specialmente nelle ultime fasi di gravidanza o subito prima dell'inizio del travaglio di parto poiché nei neonati sono stati riportati i seguenti effetti: irritabilità, tremore, ipotonia, pianto persistente, difficoltà a succhiare o a dormire. Questi sintomi possono indicare sia effetti serotonergici, sia una sindrome da sospensione. Il momento di insorgenza e la durata di questi sintomi possono essere correlati alla lunga emivita di fluoxetina (4-6 giorni) e del suo metabolita attivo, norfluoxetina (4-16-giorni).

### *Allattamento*

È noto che la fluoxetina ed il suo metabolita attivo norfluoxetina vengono escreti nel latte materno umano. Eventi avversi sono stati riportati nei neonati allattati al seno. Se il trattamento con fluoxetina è ritenuto necessario, deve essere presa in considerazione la sospensione dell'allattamento al seno; comunque, se l'allattamento al seno viene continuato, deve essere prescritta la più bassa dose efficace di fluoxetina.

### *Fertilità*

I dati sugli animali hanno dimostrato che fluoxetina può influire sulla qualità dello sperma (vedere sezione 5.3). Nell'uomo, segnalazioni provenienti da pazienti trattati con SSRI hanno dimostrato che l'effetto sulla qualità dello sperma è reversibile.

Finora non è stato osservato impatto sulla fertilità.

## **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Anche se è stato dimostrato che la fluoxetina non interferisce con la performance psicomotoria nei volontari sani, qualsiasi farmaco psicoattivo può alterare il giudizio o le capacità professionali. I pazienti devono essere avvertiti di evitare di guidare un veicolo o di operare con macchinari pericolosi finché siano ragionevolmente consapevoli che la loro performance non sia alterata.

## **4.8 Effetti indesiderati**

### **a) Riassunto del profilo di sicurezza**

Le reazioni avverse riportate più comunemente nei pazienti trattati con fluoxetina sono stati cefalea, nausea, insonnia, affaticamento e diarrea. Gli effetti indesiderati possono diminuire di intensità e frequenza con il trattamento continuato e generalmente non portano a un'interruzione della terapia.

### **b) Tabella delle reazioni avverse**

La seguente tabella presenta le reazioni avverse osservate con il trattamento a base di fluoxetina nella popolazione adulta e in quella pediatrica. Alcune di queste reazioni avverse sono analoghe a quelle riscontrate con gli altri SSRI. Le frequenze riportate di seguito sono state calcolate sulla base degli studi clinici condotti sugli adulti (n = 9297) e delle segnalazioni spontanee.

Frequenza stimata: molto comune ( $\geq 1/10$ ), comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ).

<b>Molto comune</b>	<b>Comune</b>	<b>Non comune</b>	<b>Raro</b>
<i>Patologie del sistema emolinfopoietico</i>			
			Trombocitopenia Neutropenia Leucopenia
<i>Disturbi del sistema immunitario</i>			
			Reazione anafilattica Malattia da siero
<i>Patologie endocrine</i>			
			Inappropriata secrezione di ormone antidiuretico
<i>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</i>			
	Appetito ridotto <sup>1</sup>		Iponatriemia
<i>Disturbi psichiatrici</i>			
Insonnia <sup>2</sup>	Ansia Nervosismo Irrequietezza Tensione Libido diminuita <sup>3</sup> Disturbi del sonno Sogni anormali <sup>4</sup>	Depersonalizzazione Umore elevato Umore euforico Pensiero anormale Orgasmo alterato <sup>5</sup> Bruxismo Comportamento e pensieri suicidari <sup>6</sup>	Ipomania Mania Allucinazioni Agitazione Attacchi di panico Confusione Disfemia Aggressione
<i>Patologie del sistema nervoso</i>			
Cefalea	Alterazione dell'attenzione Capogiro Disgeusia Letargia Sonnolenza <sup>7</sup> Tremore	Iperattività psicomotoria Discinesia Atassia Disturbo dell'equilibrio Mioclono Compromissione della memoria	Convulsioni Acetasia Sindrome bucco-linguale Sindrome da serotonina
<i>Patologie dell'occhio</i>			
	Visione offuscata	Midriasi	
<i>Patologie dell'orecchio e del labirinto</i>			
		Tinnito	
<i>Patologie cardiache</i>			
	Palpitazioni		Aritmia ventricolare, inclusa torsione di punta Intervallo QT dell'elettrocardiogram ma prolungato
<i>Patologie vascolari</i>			
	Vampate <sup>8</sup>	Ipotensione	Vasculite

			Vasodilatazione
<i>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</i>			
	Sbadiglio	Dispnea Epistassi	Faringite Eventi polmonari (processi infiammatori di istopatologia variabile e/o fibrosi) <sup>9</sup>
<i>Patologie gastrointestinali</i>			
Diarrea Nausea	Vomito Dispepsia Bocca secca	Disfagia Emorragia gastrointestinale <sup>10</sup>	Dolore esofageo
<i>Patologie epatobiliari</i>			
			Epatite idiosincrasica
<i>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</i>			
	Eruzione cutanea <sup>11</sup> Orticaria Prurito Iperidrosi	Alopecia Tendenza all'ecchimosi aumentata Sudore freddo	Angioedema Ecchimosi Reazione di fotosensibilità Porpora Eritema multiforme Sindrome di Stevens- Johnson Necrolisi tossica epidermica (sindrome di Lyell)
<i>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</i>			
	Artralgia	Contrazione muscolare	Mialgia
<i>Patologie renali e urinarie</i>			
	Minzione frequente <sup>12</sup>	Disuria	Ritenzione urinaria Disturbo della minzione
<i>Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella</i>			
	Sanguinamento ginecologico <sup>13</sup> Disfunzione erettile Disturbo dell'eiaculazione <sup>14</sup>	Disfunzione sessuale	Galattorrea Iperprolattinemia Priapismo
<i>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</i>			
Affaticamento <sup>15</sup>	Sentirsi nervoso Brividi	Malessere Sentirsi strano Sentire freddo Sentire caldo	Emorragia della mucosa
<i>Esami diagnostici</i>			
	Peso diminuito		Transaminasi aumentate Gammaglutamil- transferasi aumentata

<sup>1</sup> Inclusa anoressia

<sup>2</sup> Inclusi risveglio mattutino precoci, insonnia iniziale, insonnia intermedia

<sup>3</sup> Inclusa perdita della libido

<sup>4</sup> Inclusi incubi

<sup>5</sup> Inclusa anorgasmia

<sup>6</sup> Inclusi suicidio riuscito, depressione suicida, autolesionismo intenzionale, ideazione autolesionista, comportamento suicida, idea suicida, tentato suicidio, pensieri morbosi, comportamento autolesionista. Questi sintomi possono essere dovuti alla patologia di base

<sup>7</sup> Inclusive ipersonnia e sedazione

<sup>8</sup> Inclusive vampate di calore

<sup>9</sup> Inclusi atelettasia, malattia polmonare interstiziale, polmonite

<sup>10</sup> Inclusi più di frequente sanguinamento gengivale, ematemesi, ematochezia, emorragia rettale, diarrea emorragica, melena e ulcera gastrica con emorragia

<sup>11</sup> Inclusi eritema, eruzione esfoliativa, eruzione da calore, eruzione cutanea, eruzione eritematosa, esantema follicolare, eruzione cutanea generalizzata, esantema maculare, eruzione maculopapulosa, esantema morbilliforme, esantema papulare, esantema pruriginoso, esantema vescicolare, eritema ombelicale

<sup>12</sup> Inclusa pollachiuria

<sup>13</sup> Inclusi emorragia della cervice uterina, disfunzione uterina, sanguinamento dell'utero, emorragia genitale, menometrorragia, metrorragia, polimenorrea, emorragia post-menopausale, emorragia uterina, emorragia vaginale

<sup>14</sup> Inclusive mancanza di eiaculazione, disfunzione dell'eiaculazione, eiaculazione precoce, eiaculazione ritardata, eiaculazione retrograda

<sup>15</sup> Inclusa astenia

### **Segnalazione delle reazioni avverse sospette**

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo [www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa](http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa).

#### **c) Descrizione di effetti indesiderati selezionati**

Suicidio/pensieri suicidari o peggioramento clinico: casi di ideazione e comportamenti suicidari sono stati riportati durante la terapia con fluoxetina o nelle prime fasi che seguono la sospensione del trattamento (vedere paragrafo 4.4).

Fratture ossee: studi epidemiologici, condotti prevalentemente in pazienti di età pari o superiore a 50 anni, evidenziano un rischio aumentato di fratture ossee nei pazienti sottoposti a trattamento con SSRI e antidepressivi triciclici. Il meccanismo all'origine di questo rischio è sconosciuto.

Sintomi da astinenza osservati all'interruzione del trattamento con fluoxetina: l'interruzione del trattamento con fluoxetina porta comunemente alla comparsa di sintomi da sospensione. Le reazioni più comunemente riportate sono capogiri, disturbi sensoriali (compresa parestesia), disturbi del sonno (compresi insonnia e sogni vividi), astenia, agitazione o ansia, nausea e/o vomito, tremore e cefalea. Generalmente questi sintomi sono di intensità variabile da lieve a moderata e sono auto-limitanti, tuttavia in alcuni pazienti possono essere di intensità grave e/o prolungati (vedere paragrafo 4.4). Quando il trattamento con Fluoxetina non è più necessario, si consiglia pertanto di effettuare un'interruzione graduale mediante una progressiva riduzione della dose (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

#### **d) Popolazione pediatrica (vedere paragrafi 4.4 e 5.1)**

Le reazioni avverse riscontrate specificamente o con una frequenza diversa in questa popolazione sono illustrate di seguito. Le frequenze indicate per tali eventi si basano sulle esposizioni negli studi clinici in pediatria (n = 610). In studi clinici pediatrici sono stati comunemente segnalati comportamenti correlati al suicidio (tentativi di suicidio e pensieri suicidari) ed ostilità (sono stati segnalati i seguenti eventi: rabbia, irritabilità, aggressività, agitazione, sindrome da attivazione), reazioni maniacali, incluse mania e ipomania (senza precedenti episodi riportati in questi pazienti) ed epistassi, e sono stati osservati più frequentemente tra i bambini e gli adolescenti trattati con antidepressivi rispetto a quelli trattati con placebo. Nell'impiego clinico sono stati riportati casi isolati di ritardo di crescita (vedere anche paragrafo 5.1). In studi clinici pediatrici il trattamento con fluoxetina è stato anche associato ad un decremento dei

livelli ematici di fosfatasi alcalina. Nell'impiego clinico in pediatria sono stati riportati casi isolati di eventi avversi potenzialmente indicanti una ritardata maturazione sessuale o una disfunzione sessuale (vedere anche paragrafo 5.3).

## 4.9 Sovradosaggio

### Sintomi

Casi di sovradosaggio dovuti a fluoxetina da sola hanno generalmente un decorso lieve. Sintomi di sovradosaggio comprendono nausea, vomito, convulsioni, disfunzione cardiovascolare variabile dall'aritmia asintomatica (inclusi ritmo nodale e aritmie ventricolari) o variazioni dell'ECG indicative di allungamento dell'intervallo di QTc all'arresto cardiaco (inclusi casi molto rari di torsioni di punta), disfunzione polmonare e segni di una condizione alterata del SNC variabili dall'eccitazione al coma.

Esito fatale attribuito a sovradosaggio di fluoxetina da sola è stato estremamente raro.

### Trattamento

Si consiglia di tenere sotto controllo la funzionalità cardiaca ed i segni vitali, oltre a misure generali sintomatiche e di supporto. Non si conoscono antidoti specifici.

La diuresi forzata, la dialisi, l'emoperfusione e la trasfusione di ricambio non sono probabilmente in grado di offrire benefici. Il carbone attivo, che può essere usato in associazione con il sorbitolo, può rappresentare un trattamento ancora più efficace dell'emesi o della lavanda gastrica. Nel trattare un sovradosaggio, si consideri la possibilità di un coinvolgimento di più farmaci. Nei pazienti che hanno assunto quantità eccessive di un antidepressivo triciclico, può essere necessario un periodo di tempo più lungo per una stretta osservazione medica se essi stanno assumendo, od hanno recentemente assunto, anche la fluoxetina.

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Antidepressivi; Inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina.

Codice ATC: N06AB03

La fluoxetina è un inibitore selettivo della ricaptazione della serotonina, e questo probabilmente rende conto del meccanismo d'azione. La fluoxetina non presenta praticamente affinità per altri recettori come gli  $\alpha_1$ -, gli  $\alpha_2$ - ed i  $\beta$ -adrenergici; i serotoninergici; i dopaminergici; i recettori dell'istamina di tipo 1; i muscarinici ed i recettori GABA.

Episodi di depressione maggiore: In pazienti con episodi di depressione maggiore sono stati effettuati studi clinici di confronto con placebo e sostanze attive. FLUOXETINA FIDIA ha dimostrato di essere significativamente più efficace del placebo, come risulta dalla Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D). Rispetto al placebo, in questi studi FLUOXETINA FIDIA ha determinato una percentuale significativamente più alta di risposta (definita da una riduzione del 50% nel punteggio della HAM-D) e di remissione.

Disturbo ossessivo compulsivo: In studi clinici a breve termine (di durata inferiore a 24 settimane), la fluoxetina ha dimostrato di essere significativamente più efficace del placebo. L'effetto terapeutico fu osservato con 20 mg/die, ma dosi più elevate (40 o 60 mg/die) dimostrarono un più alto tasso di risposta. In studi clinici a lungo termine (tre studi clinici a breve termine con fase di estensione ed uno studio sulla prevenzione delle ricadute) l'efficacia non è stata dimostrata.

Bulimia nervosa: In studi clinici a breve termine (di durata inferiore a 16 settimane), in pazienti non ricoverati che soddisfacevano pienamente i criteri del DSM-III-R per la bulimia nervosa, la fluoxetina 60 mg/die ha dimostrato di essere significativamente più efficace del placebo nel ridurre le abbuffate e le

condotte di eliminazione. Tuttavia, per quanto concerne l'efficacia nel lungo termine non è possibile trarre una conclusione.

Due studi clinici controllati con placebo furono condotti in pazienti che rispondevano ai criteri diagnostici per il Disturbo Disforico Pre-Mestruale, come riportati sul DSM-IV. I pazienti venivano inclusi se presentavano sintomi di gravità sufficiente da interferire con la loro funzione occupazionale e sociale e nella vita di relazione con gli altri. I pazienti che facevano uso di contraccettivi orali furono esclusi. Nel primo studio con dosaggio continuo di 20 mg/die per 6 cicli mestruali, il miglioramento fu osservato nel parametro di efficacia primaria (irritabilità, ansia e disforia). Nel secondo studio, con dosaggio intermittente durante la fase luteinica (20 mg/die per 14 giorni) per 3 cicli mestruali, il miglioramento fu osservato nel parametro di efficacia primaria (punteggio in base alla scala di registrazione giornaliera della gravità dei disturbi, Daily Record of Severity of Problems score). Comunque, da questi studi non si possono trarre conclusi definitive sull'efficacia e sulla durata del trattamento.

#### Popolazione pediatrica

*Episodi di depressione maggiore:* Sono stati effettuati studi clinici di confronto con placebo in bambini e adolescenti di 8 anni di età ed oltre. Alla dose di 20 mg, Fluoxetina Fidia ha dimostrato di essere significativamente più efficace del placebo in due studi pilota a breve termine, come valutato dalla riduzione del punteggio totale della "Childhood Depression Rating Scale" riveduta (CDRS-R) e del punteggio del "Clinical Global Impression of Improvement" (CGI-I).

In entrambi gli studi, i pazienti soddisfacevano i criteri per il Disturbo Depressivo Maggiore di grado da moderato a grave (secondo DSM-III o DSM-IV) in tre differenti valutazioni del neuropsichiatra infantile. L'efficacia negli studi con fluoxetina può dipendere dall'inclusione di una popolazione selezionata di pazienti (quella che non è guarita spontaneamente entro un periodo di 3-5 settimane e la cui depressione persisteva nonostante una notevole attenzione).

Esistono solo dati limitati sulla sicurezza ed efficacia oltre le 9 settimane. In generale, l'efficacia della fluoxetina è stata modesta. Le percentuali di risposta (obiettivo primario, definito come una riduzione del 30% del punteggio della CDRS-R) hanno dimostrato una differenza statisticamente significativa in uno dei due studi pilota (58% con fluoxetina in confronto al 32% con placebo,  $p=0.013$  e 65% con fluoxetina in confronto al 54% con placebo,  $p=0.093$ ).

In questi due studi le variazioni medie assolute nella CDRS-R dal momento iniziale a quello finale sono state 20 con fluoxetina rispetto a 11 con placebo,  $p=0.002$  e 22 con fluoxetina rispetto a 15 con placebo,  $p<0.001$ .

*Effetti sulla crescita,* vedere paragrafi 4.4 e 4.8: dopo 19 settimane di trattamento, pazienti pediatrici trattati con fluoxetina nel corso di uno studio clinico hanno riportato una media di 1,1 cm in meno in altezza ( $p=0.004$ ) e 1,1 kg in meno di peso ( $p=0.008$ ) rispetto ai soggetti trattati con placebo.

In uno studio osservazionale retrospettivo di controllo incrociato con un'esposizione media a fluoxetina di 18 anni, nei pazienti pediatrici trattati con fluoxetina non è stata rilevata differenza nella crescita aggiustata per la crescita attesa in altezza rispetto ai controlli incrociati non trattati (0,0 cm,  $p=0.9673$ ).

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

### *Assorbimento*

Dopo somministrazione orale la fluoxetina è ben assorbita dal tratto gastrointestinale. La biodisponibilità non viene influenzata dall'assunzione del cibo.

### *Distribuzione*

La fluoxetina è ampiamente legata alle proteine plasmatiche (circa il 95%) e si distribuisce diffusamente nell'organismo (Volume di distribuzione: 20-40 l/kg). Le concentrazioni plasmatiche all'equilibrio vengono raggiunte solo dopo diverse settimane di trattamento. Le concentrazioni all'equilibrio dopo dosaggi prolungati sono simili a quelle osservate dopo 4-5 settimane.

### *Metabolismo*

La fluoxetina ha un profilo farmacocinetico non lineare con effetto di primo passaggio epatico. La massima concentrazione plasmatica viene generalmente raggiunta da 6 a 8 ore dopo la somministrazione. La fluoxetina viene ampiamente metabolizzata dall'enzima polimorfo CYP2D6. La fluoxetina viene prevalentemente metabolizzata dal fegato nel metabolita attivo norfluoxetina (demetilfluoxetina), tramite demetilazione.

### *Eliminazione*

L'emivita di eliminazione della fluoxetina è di 4-6 giorni, mentre quella della norfluoxetina è di 4-16 giorni. Queste lunghe emivite sono responsabili della persistenza del farmaco per 5-6 settimane dopo la sua sospensione. L'eliminazione avviene principalmente per via renale (circa il 60%). La fluoxetina viene escreta nel latte materno.

### *Popolazioni a rischio*

- Anziani:  
I parametri cinetici non risultano alterati negli anziani sani rispetto ai soggetti più giovani.
- Popolazione pediatrica: Nei bambini la concentrazione media di fluoxetina è circa 2 volte più alta di quella osservata negli adolescenti e la concentrazione media di norfluoxetina è circa 1,5 volte più alta. Le concentrazioni plasmatiche all'equilibrio dipendono dal peso corporeo e risultano essere più alte nei bambini di ridotto peso corporeo (vedere paragrafo 4.2). Come negli adulti, fluoxetina e norfluoxetina si accumulano ampiamente a seguito della somministrazione di dosaggi orali multipli; con dosaggi giornalieri, le concentrazioni all'equilibrio vengono raggiunte entro 3-4 settimane.
- Insufficienza epatica:  
In caso di insufficienza epatica (cirrosi alcolica), le emivite di fluoxetina e norfluoxetina risultano aumentate a 7 e 12 giorni, rispettivamente. Si deve prendere in considerazione una dose più bassa o meno frequente.
- Insufficienza renale:  
Dopo somministrazione di una singola dose di fluoxetina in pazienti con lieve, moderata o completa (anuria) insufficienza renale, i parametri cinetici non sono risultati alterati rispetto ai volontari sani. Comunque, dopo somministrazione ripetuta, può essere osservato un aumento nel plateau all'equilibrio delle concentrazioni plasmatiche.

## **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

Studi condotti *in vitro* o su animali non hanno messo in evidenza un effetto cancerogeno, mutageno o una insufficienza della fertilità.

### *Studi su animali adulti*

In uno studio sulla riproduzione su 2 generazioni di ratti, la fluoxetina non ha prodotto effetti dannosi sull'accoppiamento e sulla fertilità dei ratti, non è risultato teratogeno e non ha prodotto effetti sulla crescita, lo sviluppo e la riproduzione della prole.

Le concentrazioni di fluoxetina fornite nella dieta approssimativamente sono state dosi equivalenti a 1,5 – 3,9 e 9,7 mg/Kg di peso corporeo.

Topi maschi trattati per 3 mesi con assunzione giornaliera nella dieta di una dose di circa 31 mg/Kg hanno mostrato una diminuzione del peso dei testicoli ed una ipospermatogenesi.

Tuttavia questo livello di dose supera la dose massima tollerata (MTD) alla quale sono stati osservati significativi segni di tossicità.

### *Studi su animali giovani*

In uno studio di tossicologia su ratti CD giovani, la somministrazione di 30 mg/kg al giorno di fluoxetina cloridrato dal 21° al 90° giorno dopo la nascita ha determinato una degenerazione e necrosi testicolare irreversibile, la comparsa di vacuoli nell'epitelio dell'epididimo, una immaturità e

inattività del tratto riproduttivo femminile ed una diminuita fertilità. Ritardi nella maturazione sessuale si sono verificati nei maschi (10 e 30 mg/kg al giorno) e nelle femmine (30 mg/kg al giorno). Il significato di questi risultati nell'uomo è sconosciuto. Ratti trattati con 30 mg/kg hanno avuto inoltre una diminuita lunghezza del femore rispetto ai controlli e una degenerazione, necrosi e rigenerazione del muscolo scheletrico. Con dosi di 10 mg/kg al giorno, i livelli plasmatici raggiunti negli animali sono stati approssimativamente da 0,8 a 8,8 volte (fluoxetina) e da 3,6 a 23,2 volte (norfluoxetina) quelli abitualmente osservati nei pazienti pediatrici. Con dosi di 3 mg/kg al giorno, i livelli plasmatici raggiunti negli animali sono stati approssimativamente da 0,04 a 0,5 volte (fluoxetina) e da 0,3 a 2,1 volte (norfluoxetina) quelli abitualmente raggiunti nei pazienti pediatrici.

Uno studio effettuato su giovani topi ha indicato che l'inibizione del trasportatore di serotonina ostacola lo sviluppo dell'accrescimento della formazione dell'osso. Questa scoperta sembrerebbe essere supportata da evidenze cliniche. Non è stata stabilita la reversibilità di questo effetto.

Un altro studio condotto su giovani topi (trattati dal 4° al 21° giorno dopo la nascita) ha dimostrato che l'inibizione del trasportatore di serotonina ha avuto effetti di lunga durata sul comportamento dei topi. Non è noto se l'effetto è stato reversibile. L'importanza clinica di questa scoperta non è stata stabilita.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

FLUOXETINA FIDIA 20 mg capsule rigide: ogni capsula rigida contiene:  
amido pregelatinizzato, silice colloidale, magnesio stearato.

Componenti della capsula: giallo chinolina (E104), eritrosina (E127), titanio biossido (E 171), gelatina.

FLUOXETINA FIDIA 20 mg compresse solubili: ogni compressa solubile contiene:

cellulosa microcristallina, saccarina sodica, **mannitolo**, **sorbitolo**, aroma di anice, aroma di menta piperita, silicio diossido colloidale, amido modificato starch 1500, sodio stearil fumarato, polivinilpirrolidone.

FLUOXETINA FIDIA 20 mg/5 ml soluzione orale: 5 ml di soluzione orale contengono:

**Acido benzoico**, **sorbitolo soluzione 70%**, **glicerina**, aroma di menta, acqua depurata.

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente

### **6.3 Periodo di validità**

FLUOXETINA FIDIA 20 mg capsule rigide: 3 anni

FLUOXETINA FIDIA 20 mg compresse solubili: 2 anni

FLUOXETINA FIDIA 20 mg/5 ml soluzione orale: 2 anni

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Capsule rigide: conservare a temperatura inferiore a 30°C.

Soluzione orale: dopo prima apertura del contenitore, il prodotto deve essere utilizzato entro 15 giorni.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

FLUOXETINA FIDIA 20 mg capsule rigide

Il prodotto viene confezionato in blister di PVC/PVDC/alluminio e astuccio di cartone.

Blister da 12 capsule rigide.

Blister da 28 capsule rigide.

FLUOXETINA FIDIA 20 mg compresse solubili

Il prodotto viene confezionato in blister di PVC/PVDC/alluminio e astuccio di cartone.

Blister da 28 compresse solubili.

FLUOXETINA FIDIA 20 mg/5 ml soluzione orale

Il prodotto viene confezionato in flacone in vetro scuro con tappo PE del tipo "child-proof".

Flacone da 60 ml.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

## **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

FLUOXETINA FIDIA 20 mg capsule rigide:

Deglutire senza masticare.

FLUOXETINA FIDIA 20 mg compresse solubili:

Deglutire senza masticare oppure sciogliere la compressa in acqua, diluendo a piacere.

FLUOXETINA FIDIA 20 mg/5 ml soluzione orale:

L'esatta dose di FLUOXETINA FIDIA soluzione orale consigliata, può essere facilmente assunta seguendo le seguenti istruzioni:

Utilizzare l'apposita siringa dosatrice annessa alla confezione per prelevare la dose prescritta; 5 ml equivalgono a 20 mg di fluoxetina.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

FIDIA Farmaceutici S.p.A. — Via Ponte della Fabbrica, 3/A — 35031 Abano Terme (PD)

## **8. NUMERI DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

FLUOXETINA FIDIA 20 mg capsule rigide, 12 capsule: AIC N. 034917068

FLUOXETINA FIDIA 20 mg capsule rigide, 28 capsule: AIC N 034917056

FLUOXETINA FIDIA 20 mg compresse solubili, 28 compresse: AIC N. 034917043

FLUOXETINA FIDIA 20 mg/5 ml soluzione orale, flacone da 60 ml: AIC N. 034917017

## **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 24.12.2001

Data del Rinnovo più recente: 27.02.2007

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

GG/MM/AAAA