

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

FLUOXETINA DOC Generici 20 mg capsule rigide

FLUOXETINA DOC Generici 20 mg/5 ml soluzione orale

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

#### CAPSULE RIGIDE:

Ogni capsula rigida contiene 22.36 mg di fluoxetina cloridrato equivalenti a 20 mg di fluoxetina. Eccipienti con effetti noti: lattosio.

#### SOLUZIONE ORALE:

5 ml di soluzione contengono 22.36 mg di fluoxetina cloridrato equivalenti a 20 mg di fluoxetina. Eccipienti con effetti noti: sorbitolo (E 420) soluzione al 70% e acido benzoico (E 210).

Per l'elenco completo degli eccipienti vedere paragrafo 6.1

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Capsule rigide e soluzione orale.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

##### Adulti

Episodi di depressione maggiore.

Disturbo ossessivo compulsivo.

Bulimia nervosa: FLUOXETINA DOC Generici è indicato in associazione alla psicoterapia per la riduzione delle abbuffate e delle condotte di eliminazione.

##### 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.

##### Posologia

##### *Episodi di depressione maggiore*

##### Adulti ed anziani

La dose raccomandata è 20 mg al giorno. 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 aumento di effetti indesiderati, in alcuni pazienti, con insufficiente risposta terapeutica 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.

I pazienti con depressione devono essere trattati per un periodo sufficiente di almeno 6 mesi per essere sicuri che siano privi di sintomatologia.

### *Disturbo ossessivo compulsivo*

#### Adulti ed anziani

La dose raccomandata è 20 mg al giorno. Sebbene a dosaggi più alti di 20 mg al giorno, in alcuni pazienti vi possa essere un potenziale aumento di effetti indesiderati, la dose può essere gradualmente aumentata fino ad un massimo di 60 mg se dopo due settimane c'è un'insufficiente risposta terapeutica ai 20 mg.

Se entro 10 settimane non si osserva alcun miglioramento, il trattamento con fluoxetina deve essere riconsiderato. 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

Si raccomanda una dose di 60 mg al giorno. Nella bulimia nervosa non è stata dimostrata una efficacia nel lungo termine (oltre i 3 mesi).

### *Adulti*

#### Tutte le indicazioni

La dose raccomandata può essere aumentata o diminuita. Non sono state sistematicamente valutate dosi superiori a 80 mg al giorno.

Quando la somministrazione viene sospesa, le sostanze farmacologicamente attive persisteranno nell'organismo per settimane. Ciò deve essere tenuto presente quando si inizia o si interrompe il trattamento.

Le capsule e le preparazioni in forma liquida sono bioequivalenti.

### *Bambini e adolescenti di 8 anni di età ed oltre (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 somministrata come 2,5 ml di FLUOXETINA DOC Generici soluzione orale. Aggiustamenti posologici 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 di ridotto peso corporeo*

A causa dei più alti livelli plasmatici che si raggiungono nei bambini di ridotto peso corporeo, l'effetto terapeutico può essere raggiunto con dosaggi più bassi (vedere paragrafo 5.2).

Nei pazienti pediatrici che rispondono al trattamento, la necessità di continuare il trattamento dopo 6 mesi deve essere rivalutata. Se entro 9 settimane non è stato raggiunto alcun beneficio clinico, il trattamento deve essere riconsiderato.

#### *Anziani*

Si raccomanda cautela quando si aumenta la dose e la dose giornaliera non deve generalmente superare i 40 mg. La dose massima raccomandata è 60 mg al giorno.

Una dose più bassa o meno frequente (per esempio 20 mg a giorni alterni) deve essere presa in considerazione nei pazienti con compromissione epatica (vedere paragrafo 5.2), o nei pazienti in cui vi è la possibilità di un'interazione tra FLUOXETINA DOC Generici ed i medicinali assunti in associazione (vedere paragrafo 4.5).

#### *Sintomi da sospensione osservati in seguito ad interruzione del trattamento con FLUOXETINA DOC Generici*

Si deve evitare un'interruzione brusca del trattamento. Quando si interrompe il trattamento con FLUOXETINA DOC Generici la dose deve essere ridotta gradualmente in un periodo di almeno 1-2 settimane per ridurre il rischio di reazioni da sospensione (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).

Se si dovessero manifestare, a seguito della riduzione della dose o al momento della interruzione del trattamento, sintomi non tollerabili, si può prendere in considerazione il ripristino della dose prescritta in precedenza. Successivamente il medico può continuare a ridurre la dose, ma in modo più graduale.

#### Modo di somministrazione

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

### **4.3 Controindicazioni**

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

La fluoxetina è controindicata in associazione con gli inibitori irreversibili, non selettivi della monoamino ossidasi (per esempio iproniazide) (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

La fluoxetina è controindicata in associazione con metoprololo somministrato nell'insufficienza cardiaca (vedere paragrafo 4.5).

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

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

Comportamenti correlati al suicidio (tentativo di suicidio e pensieri suicidari) ed atteggiamento ostile (aggressività soprattutto comportamento aggressivo, oppositivo e ira) sono stati osservati più frequentemente in studi clinici su bambini ed adolescenti trattati con antidepressivi rispetto a quelli trattati con placebo. FLUOXETINA DOC Generici deve essere utilizzato nei bambini e adolescenti di età compresa tra gli 8 e i 18 anni di età 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, nei bambini e negli adolescenti trattati con fluoxetina sono stati osservati una riduzione dell'altezza ed un aumento di peso (vedere paragrafo 5.1). Non è stato stabilito se ci sia un effetto sul conseguimento dell'altezza normale in età adulta. 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 il giovane e/o i loro genitori.

#### Eruzione cutanea e reazioni allergiche

Sono stati riportati eruzione cutanea, eventi anafilattoidi ed eventi sistemici progressivi, talvolta gravi (coinvolgenti 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 nei pazienti con disturbi convulsivi instabili/epilessia ed i pazienti con epilessia controllata devono essere attentamente monitorati (vedere paragrafo 4.5).

#### Terapia elettroconvulsiva (ECT)

Sono state riportate rare convulsioni prolungate nei pazienti trattati con fluoxetina che ricevono un trattamento con ECT, 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 esempio un dosaggio a giorni alterni. Quando fluoxetina 20 mg al giorno è stata somministrata 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

Fluoxetina, un potente inibitore del citocromo CYP2D6, può portare a ridotte concentrazioni di endoxifene, uno dei più importanti metaboliti attivi del tamoxifene. Pertanto, ogni qual volta sia possibile, la fluoxetina deve essere evitata durante il trattamento con tamoxifene (vedere paragrafo 4.5).

#### Effetti cardiovascolari

Nel periodo successivo alla commercializzazione sono stati riportati casi di prolungamento dell'intervallo QT e di aritmia ventricolare inclusa la torsione di punta (vedere paragrafi 4.5, 4.8 e 4.9).

La fluoxetina deve essere usata con cautela nei pazienti con patologie quali la sindrome congenita del QT lungo, una familiarità per il prolungamento dell'intervallo QT ed altre condizioni cliniche che predispongono alle aritmie (per esempio, ipopotassiemia, ipomagnesemia, bradicardia, infarto acuto del miocardio o insufficienza cardiaca non compensata) o ad un' aumentata esposizione alla fluoxetina (per esempio compromissione epatica).

Se vengono trattati pazienti con malattia cardiaca stabile, deve essere preso in considerazione un ECG di controllo prima di iniziare il trattamento. Se durante il trattamento con fluoxetina si manifestano segni di aritmia cardiaca, il trattamento deve essere interrotto e deve essere effettuato 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/ideazione suicidaria o peggioramento clinico

La depressione è associata ad un aumentato rischio di pensieri suicidari, autolesionismo e suicidio (suicidio/eventi correlati). Tale rischio persiste fino a che si verifichi una remissione significativa. 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. E' esperienza clinica in generale che il rischio di suicidio può aumentare nelle prime fasi del processo di miglioramento.

Altre patologie psichiatriche per le quali FLUOXETINA DOC Generici è prescritto possono anche essere associate ad un aumentato rischio di eventi correlati al suicidio. Inoltre, queste condizioni possono essere in co-morbidity 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.

Tra i pazienti con una storia di eventi correlati al suicidio, coloro che manifestino 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 deve essere 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 cambiamenti comportamentali.

#### Acatisia/Irrequietezza psicomotoria

L'uso di fluoxetina è stato associato allo sviluppo di acatisia, caratterizzata da un'irrequietezza soggettivamente spiacevole o penosa e dal bisogno di muoversi spesso accompagnato da incapacità a stare seduto o immobile. Ciò è più probabile che accada entro le prime settimane di trattamento. In pazienti che sviluppino questi sintomi, l'aumento della dose può essere dannoso.

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

I sintomi da sospensione sono comuni quando il trattamento viene interrotto, in particolare in caso di brusca interruzione (vedere paragrafo 4.8). In studi clinici, si sono verificati eventi avversi in circa il 60% dei pazienti in seguito all'interruzione brusca del trattamento in entrambi i gruppi con fluoxetina e placebo. Di questi eventi avversi, il 17% nel gruppo con fluoxetina ed il 12% nel gruppo con placebo sono stati di natura grave.

Il rischio di comparsa dei sintomi da sospensione può dipendere da diversi fattori, compresi la durata e la dose della terapia e la velocità di riduzione della dose. Le reazioni più comunemente riportate sono capogiro, disturbi del sensorio (compresa 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, questi sintomi sono di intensità da lieve a moderata, tuttavia in alcuni pazienti possono essere di grave intensità. In genere questi sintomi compaiono entro i primi giorni di sospensione del trattamento, ma vi sono stati casi molto rari nei quali sono comparsi in pazienti che avevano inavvertitamente saltato una dose. Di solito tali sintomi sono auto-limitanti ed abitualmente si risolvono entro due settimane, sebbene in alcuni individui possano durare più a lungo (2-3 mesi o più). Si raccomanda, pertanto, di ridurre gradualmente la dose di FLUOXETINA DOC Generici in un periodo di almeno 1-2 settimane prima dell'interruzione del trattamento, in base alle necessità del paziente (vedere Sintomi da sospensione osservati in seguito ad interruzione del trattamento con FLUOXETINA DOC Generici, paragrafo 4.2).

#### Disfunzione sessuale

Gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI) e della serotonina-noradrenalina (SNRI) possono causare sintomi di disfunzione sessuale (vedere paragrafo 4.8). Sono stati segnalati casi di disfunzione sessuale a lungo termine con persistenza dei sintomi dopo l'interruzione dell'uso di SSRI/SNRI.

### Emorragia

Con l'impiego di SSRI sono stati riportati sanguinamenti anomali a livello cutaneo come ecchimosi e porpora. Durante il trattamento con fluoxetina l'ecchimosi è stata riportata come un evento non frequente. Altre manifestazioni emorragiche (per esempio emorragie ginecologiche, sanguinamenti a carico del tratto gastrointestinale ed altri sanguinamenti a livello cutaneo o mucoso) sono state riportate raramente. Nei pazienti che assumono SSRI si raccomanda cautela, specialmente durante l'uso contemporaneo con anticoagulanti orali, farmaci noti per influenzare la funzione piastrinica (per esempio 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 una storia di disturbi caratterizzati da sanguinamento (vedere paragrafo 4.5).

Gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI)/inibitori della ricaptazione della serotonina-norepinefrina (SNRI) possono aumentare il rischio di emorragia postpartum (vedere paragrafi 4.6 e 4.8).

### Midriasi

E' stata riportata midriasi in associazione con l'uso di fluoxetina; pertanto, deve essere usata cautela nel prescrivere fluoxetina a pazienti con aumentata pressione intraoculare o a quelli a rischio di glaucoma acuto ad angolo stretto.

### 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 (fra gli altri L-triptofano) e/o neurolettici o buprenorfina (con o senza naloxone) (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 raggruppamenti 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 ed agitazione estrema fino al delirio ed al coma e/o sintomi gastrointestinali) il trattamento con fluoxetina deve essere sospeso e deve essere iniziato un trattamento sintomatico di supporto.

Nel caso in cui sia clinicamente giustificato un trattamento concomitante con altri agenti serotoninergici o buprenorfina (con o senza naloxone) si consiglia un'attenta osservazione del paziente, in particolare all'inizio del trattamento e agli incrementi di dose.

### Inibitori della Monoamino ossidasi non selettivi, irreversibili (per esempio iproniazide)

Alcuni casi di reazioni gravi e talvolta fatali sono stati riportati in pazienti che assumevano un SSRI in associazione con un inibitore non selettivo, irreversibile della monoamino ossidasi (IMAO).

Questi casi si sono manifestati con caratteristiche simili alla sindrome serotoninergica (che può assomigliare (od essere diagnosticata) 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 non selettivo irreversibile (vedere paragrafo 4.3). Poiché l'effetto degli IMAO si protrae per due settimane, il trattamento con fluoxetina deve essere iniziato solo 2 settimane dopo la sospensione di un IMAO irreversibile 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 non selettivo.

**FLUOXETINA DOC Generici capsule rigide contiene lattosio e sodio.**

- I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit totale di lattasi, o da malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.
- Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

**FLUOXETINA DOC Generici soluzione orale contiene sorbitolo (E 420) e acido benzoico (E 210).**

- Questo medicinale contiene 3150 mg di sorbitolo per dose da 20 mg/die e 9450 mg per dose da 60 mg/die. Ai pazienti con intolleranza ereditaria al fruttosio non deve essere somministrato questo medicinale.

Può causare problemi gastrointestinali e avere un lieve effetto lassativo.

- Questo medicinale contiene 2,5 mg per dose da 20 mg/die e 7,5 mg di acido benzoico per dose da 60 mg/die.

L'acido benzoico può aumentare l'ittero (ingiallimento della pelle e degli occhi) nei neonati fino a 4 settimane di età. L'aumento della bilirubinemia a seguito del suo distacco dall'albumina può aumentare l'ittero neonatale che può evolvere in kernittero (depositi di bilirubina non coniugata nel tessuto cerebrale) (vedere par. 4.6).

#### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazioni**

##### *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 esempio nel cambiare da fluoxetina ad altri antidepressivi).

##### Associazioni controindicate

##### *Inibitori della Monoamino Ossidasi non selettivi, irreversibili (per esempio iproniazide)*

Alcuni casi di reazioni gravi e talvolta fatali sono stati riportati in pazienti che assumevano un SSRI in associazione con un inibitore non selettivo, irreversibile della monoamino ossidasi (IMAO).

Questi casi si sono manifestati con caratteristiche simili alla sindrome serotoninergica (che può assomigliare (od essere diagnosticata) 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 non selettivo irreversibile (vedere paragrafo 4.3). Poiché l'effetto degli IMAO si protrae per due settimane, il trattamento con fluoxetina deve essere iniziato solo 2 settimane dopo la sospensione di un IMAO irreversibile 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 non selettivo.

#### *Metoprololo somministrato nell'insufficienza cardiaca*

E' possibile un aumento del rischio di eventi avversi dovuti a metoprololo, tra cui eccessiva bradicardia, a causa di una inibizione del suo metabolismo da parte della fluoxetina (vedere paragrafo 4.3).

#### Associazioni non raccomandate

##### *Tamoxifene*

In letteratura è stata riportata un'interazione farmacocinetica tra gli inibitori del CYP2D6 ed il tamoxifene, che evidenzia una riduzione del 65–75% dei livelli plasmatici di uno dei metaboliti più attivi del tamoxifene, ovvero l'endoxifene. In alcuni studi, con l'uso concomitante di taluni antidepressivi SSRI, è stata osservata una riduzione dell'efficacia del tamoxifene. Poiché non è possibile escludere una riduzione dell'effetto del tamoxifene, la somministrazione concomitante di potenti inibitori del CYP2D6 (inclusa la fluoxetina) deve essere evitata, quando possibile (vedere paragrafo 4.4).

##### *Alcool*

Nei test abituali, la fluoxetina non ha determinato un aumento dei livelli di alcolemia né ha potenziato gli effetti dell'alcool. Tuttavia, la combinazione di un trattamento con SSRI ed alcool non è consigliabile.

##### *IMAO-A compresi linezolid e metiltioninio cloruro (blu di metilene)*

Rischio di sindrome serotoninergica, inclusi diarrea, tachicardia, sudore, tremori, confusione o coma. Se non è possibile evitare l'associazione di fluoxetina con questi principi attivi deve essere eseguito un attento monitoraggio clinico e il trattamento con i farmaci concomitanti deve essere iniziato alla dose minima raccomandata (vedere paragrafo 4.4).

L'associazione di fluoxetina con un IMAO reversibile (ad es. moclobemide) non è raccomandata.

##### *Mequitazina*

Il rischio che si manifestino eventi avversi dovuti alla mequitazina (per esempio un prolungamento dell'intervallo QT) può aumentare a causa di un'inibizione del suo metabolismo da parte della fluoxetina.

#### Associazioni che richiedono cautela

##### *Fenitoina*

Quando viene associata con fluoxetina sono state osservate alterazioni dei livelli ematici. In alcuni casi si sono verificate manifestazioni di tossicità. Si consiglia pertanto di somministrare la fenitoina secondo schemi terapeutici conservativi e di seguire attentamente le condizioni cliniche del paziente.

*Farmaci serotoninergici (litio, tramadolo, triptani, triptofano, selegilina (IMAO-B), erba di San Giovanni (Hypericum perforatum)) o buprenorfina (con o senza naloxone)*

Quando gli SSRI sono stati somministrati in associazione con medicinali serotoninergici sono state riportate lievi forme di sindrome serotoninergica.

Pertanto, il contemporaneo impiego di fluoxetina con questi medicinali deve essere effettuato con cautela, con un monitoraggio clinico più mirato e frequente (vedere paragrafo 4.4).

#### *Prolungamento dell'intervallo QT*

Non sono stati effettuati studi di farmacocinetica e farmacodinamica tra fluoxetina ed altri medicinali che prolungano l'intervallo QT. Non si può escludere un effetto additivo tra fluoxetina e questi prodotti medicinali. Pertanto, deve essere effettuata con cautela la co-somministrazione di fluoxetina con medicinali che prolungano l'intervallo QT, come gli antiaritmici di classe IA e III, gli antipsicotici (per esempio derivati fenotiazinici, pimozide, aloperidolo), gli antidepressivi triciclici, alcuni agenti antimicrobici (per esempio sparfloxacin, moxifloxacin, eritromicina IV, pentamidina), medicinali per il trattamento della malaria, in particolare alofantrina, alcuni antistaminici (astemizolo, mizolastina) (vedere paragrafi 4.4, 4.8 e 4.9).

*Medicinali che influenzano l'emostasi (anticoagulanti orali, qualunque sia il loro meccanismo, antiaggreganti piastrinici tra cui l'aspirina ed i FANS)*

Rischio di aumentato sanguinamento. Deve essere eseguito un monitoraggio clinico ed un monitoraggio più frequente dell'INR con anticoagulanti orali. Può essere opportuno un aggiustamento della dose durante il trattamento con fluoxetina e dopo la sua interruzione (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).

#### *Ciproptadina*

Sono stati riportati casi isolati di ridotta attività antidepressiva della fluoxetina quando somministrata in combinazione con ciproptadina.

#### *Medicinali che inducono iponatremia*

L'iponatremia è un effetto indesiderato della fluoxetina. L'uso in associazione con altri medicinali associati ad iponatriemia (per esempio diuretici, desmopressina, carbamazepina e oxcarbazepina) può portare ad un aumento del rischio (vedere paragrafo 4.8).

#### *Medicinali che abbassano la soglia convulsiva*

Le convulsioni sono un effetto indesiderato della fluoxetina. L'uso in associazione con altri medicinali che possono abbassare la soglia convulsiva (per esempio antidepressivi triciclici, altri SSRI, fenotiazine, butirrofenoni, meflochina, cloroquina, bupropione, tramadolo) può portare ad un aumento del rischio.

#### *Altri medicinali metabolizzati dal CYP2D6*

La fluoxetina è un potente inibitore del sistema isoenzimatico del citocromo CYP2D6, pertanto una terapia concomitante con medicinali ugualmente metabolizzati da questo sistema enzimatico può portare ad interazioni farmacologiche, in particolare con quelli che hanno un indice terapeutico ristretto (per esempio flecainide, encainide, propafenone e nebivololo) e quelli che sono titolati, ma anche con atomoxetina, carbamazepina, antidepressivi triciclici e risperidone. La terapia con questi farmaci deve essere iniziata o aggiustata a partire dal valore più basso del range di dosaggio. Ciò si può verificare 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 malformazioni cardiovascolari associate all'assunzione di fluoxetina durante il primo trimestre di gravidanza. Il meccanismo non è noto. Nel complesso i dati suggeriscono che il rischio di avere un neonato con malformazioni cardiovascolari in seguito ad esposizione materna alla fluoxetina è nell'ordine di 2/100 rispetto una frequenza attesa di circa 1/100 nella popolazione generale.

Dati epidemiologici suggeriscono che l'uso degli SSRI in gravidanza, soprattutto verso la fine della gravidanza, può aumentare il rischio di ipertensione polmonare persistente nel neonato (PPHN). Il rischio osservato è stato di circa 5 casi ogni 1.000 gravidanze. Nella popolazione generale si verificano da 1 a 2 casi di PPHN ogni 1.000 gravidanze.

Inoltre, sebbene la fluoxetina possa essere usata durante la gravidanza, si deve prestare cautela, specialmente durante la fine della 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 serotoninergici, sia una sindrome da astinenza. 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).

I dati osservazionali individuano un rischio aumentato (inferiore a 2 volte) di emorragia postpartum in seguito a esposizione a SSRI/SNRI nel mese precedente il parto (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).

### 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 paragrafo 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

FLUOXETINA DOC Generici ha un'influenza nulla o trascurabile sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.

Sebbene sia stato dimostrato che la fluoxetina non interferisca 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 più comunemente riportate nei pazienti trattati con fluoxetina sono state cefalea, nausea, insonnia, affaticamento e diarrea. Gli effetti indesiderati possono diminuire di intensità e frequenza proseguendo il trattamento e generalmente non comportano l'interruzione della terapia.

**b) Tabella delle reazioni avverse**

La tabella sottostante riporta le reazioni avverse osservate con fluoxetina negli adulti e nella popolazione pediatrica. Alcune di queste reazioni avverse sono comuni ad altri SSRI.

Le seguenti frequenze sono state calcolate sulla base di studi clinici su pazienti adulti (n=9297) e di segnalazioni spontanee.

Le classi di frequenza sono definite come segue: molto comune ( $\geq 1/10$ ); comune ( $\geq 1/100$ ,  $<1/10$ ); non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $\leq 1/100$ ), raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $\leq 1/1.000$ ); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

<b>Molto comune</b>	<b>Comune</b>	<b>Non comune</b>	<b>Raro</b>	<b>Non nota</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>				
			Secrezione inappropriata di ormone antidiuretico	
<i>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</i>				
	Diminuzione dell'appetito <sup>1</sup>		Iponatriemia	
<i>Disturbi psichiatrici</i>				
Insonnia <sup>2</sup>	Ansia Nervosismo Irrequietezza Tensione Diminuzione della libido <sup>3</sup> Disturbi del sonno Sogni anomali <sup>4</sup>	Depersonalizzazione Umore elevato Umore euforico Pensiero anomalo Orgasmo anomalo <sup>5</sup> Bruxismo Ideazioni e comportamento suicidario <sup>6</sup>	Ipomania Mania Allucinazioni Agitazione Attacchi di panico Confusione Disfemia Aggressività	
<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 Acatisia Sindrome bucco-linguale Sindrome serotoninergica	
<i>Patologie dell'occhio</i>				
	Visione offuscata	Midriasi		
<i>Patologie dell'orecchio e del labirinto</i>				
		Tinnito		
<i>Disturbi cardiaci</i>				
	Palpitazioni		Aritmia ventricolare comprendente la torsione di punta Intervallo QT dell'elettrocardiogramma prolungato	
<i>Patologie vascolari</i>				
	Rossore <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 epidermica tossica (Sindrome di Lyell)	

<i>Patologie del sistema muscolo-scheletrico 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 vaginale <sup>13</sup> Disfunzione erettile Disturbo dell'eiaculazione <sup>14</sup>	Disfunzione sessuale	Galattorea Iperprolattinemia Priapismo	emorragia postpartum <sup>16</sup>
<i>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</i>				
Affaticamento <sup>15</sup>	Sentirsi nervoso Brividi	Malessere Sentirsi strano Sensazione di freddo Sensazione di caldo	Emorragia della mucosa	
<i>Esami diagnostici</i>				
	Peso diminuito		Transaminasi aumentate Gamma-glutamilttransferasi aumentata	

<sup>1</sup> Inclusa anoressia.

<sup>2</sup> Inclusi risveglio mattutino precoce, insonnia iniziale, insonnia centrale.

<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 autolesiva, comportamento suicida, ideazione suicidaria, tentativo di suicidio, pensieri morbosi, comportamento autolesivo. 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> Inclusive atelettasia, malattia polmonare interstiziale, polmonite.

<sup>10</sup> Inclusi, più frequentemente, sanguinamento gengivale, ematemesi, ematochezia, emorragia del retto, diarrea emorragica, melena ed ulcera gastrica emorragica.

<sup>11</sup> Inclusi eritema, eruzione esfoliativa, eruzione da calore, eruzione cutanea, esantema eritematoso, esantema follicolare, eruzione cutanea generalizzata, esantema maculare, esantema maculo-papulare, esantema morbilliforme, esantema papulare, esantema pruriginoso, esantema vescicolare, esantema eritematoso ombelicale.

<sup>12</sup> Inclusa pollachiuria.

<sup>13</sup> Inclusi emorragia della cervice uterina, disfunzione uterina, sanguinamento uterino, emorragia genitale, menometrorragia, menorragia, metrorragia, polimenorrea, emorragia post-menopausale, emorragia uterina, emorragia vaginale.

<sup>14</sup> Inclusive mancata eiaculazione, disfunzione dell'eiaculazione, eiaculazione precoce, eiaculazione ritardata, eiaculazione retrograda.

<sup>15</sup> Inclusa astenia.

<sup>16</sup> L'evento è stato riferito per la classe terapeutica di SSRI/SNRI (vedere paragrafi 4.4 e 4.6).

### c) Descrizione delle reazioni avverse selezionate

#### *Suicidio/ideazione suicidaria o peggioramento clinico*

Casi di ideazione suicidaria e comportamento suicidario sono stati riportati durante la terapia con fluoxetina o nelle fasi precoci dopo la sospensione del trattamento (vedere paragrafo 4.4).

#### *Fratture ossee*

Studi epidemiologici, condotti principalmente in pazienti di età uguale o superiore a 50 anni, mostrano un aumentato rischio di fratture ossee nei pazienti trattati con SSRI e TCA. Il meccanismo alla base di questo rischio non è noto.

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

L'interruzione del trattamento con fluoxetina porta comunemente alla comparsa di sintomi da sospensione. Le reazioni più comunemente riportate sono capogiro, disturbi del sensorio (compresa la parestesia e sensazione di scossa elettrica), 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). Si raccomanda pertanto di effettuare un'interruzione graduale mediante una progressiva riduzione della dose quando il trattamento con FLUOXETINA DOC Generici non è più necessario (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

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

Le reazioni avverse osservate specificamente o con una frequenza diversa in questa popolazione sono descritte qui di seguito. Le frequenze per questi eventi si basano sulle esposizioni di pazienti pediatrici durante studi clinici (n = 610).

In studi clinici pediatrici comportamenti correlati al suicidio (tentativo di suicidio e pensieri suicidari), 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 sono stati comunemente riportati e più frequentemente osservati nei bambini e negli adolescenti trattati con antidepressivi rispetto a quelli trattati con placebo.

Nell'impiego clinico sono stati riportati casi isolati di ritardo della crescita (altezza e peso inferiori) (vedere paragrafo 5.1).

In studi clinici pediatrici il trattamento con fluoxetina è stato 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 un ritardo della maturazione sessuale o una disfunzione sessuale (vedere paragrafo 5.3).

#### *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.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse](http://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse).

## 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 (compresi ritmo nodale e aritmie ventricolari) o alterazioni dell'ECG indicative di un prolungamento dell'intervallo QTc all'arresto cardiaco (inclusi casi molto rari di torsione 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: Inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina, Codice ATC: N06A B03

### Meccanismo d'azione

La fluoxetina (INN) 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.

### Efficacia e sicurezza clinica

#### **Episodi di depressione maggiore**

In pazienti con episodi di depressione maggiore sono stati effettuati studi clinici di confronto con placebo e sostanze attive. Fluoxetina 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 ha determinato una percentuale significativamente più alta di risposta (definita da una riduzione del 50% nel punteggio della HAM-D) e di remissione.

*Risposta alla dose:* In studi con dose fissa effettuati in pazienti con depressione maggiore c'è un appiattimento della curva di risposta alla dose, dimostrando nessun vantaggio in termini di efficacia nell'usare dosi più alte di quelle consigliate. Tuttavia, l'esperienza clinica dimostra che la titolazione potrebbe essere di beneficio in alcuni pazienti.

### **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 al giorno, ma dosi più elevate (40 o 60 mg al giorno) dimostrarono una più alta percentuale 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, fluoxetina 60 mg al giorno 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 furono 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 al giorno 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 al giorno 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). Comunque, da questi studi non si possono trarre conclusioni definitive sull'efficacia e sulla durata del trattamento.

### Popolazione pediatrica

#### **Episodi di depressione maggiore (bambini e adolescenti)**

In bambini e adolescenti di 8 anni di età ed oltre sono stati effettuati studi clinici di confronto con placebo. Alla dose di 20 mg, fluoxetina 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 principali variazioni 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,  $p<0.001$ .

## **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 interruzione. L'eliminazione avviene principalmente per via renale (circa il 60%). La fluoxetina viene escreta nel latte materno.

### Popolazioni a rischio

- Anziani: I parametri farmacocinetici non risultano alterati negli anziani sani rispetto ai soggetti più giovani.
- Bambini e adolescenti: 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 peso corporeo inferiore (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 farmacocinetici non sono risultati alterati in confronto 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 o mutageno.

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 determinò una degenerazione e necrosi testicolare irreversibile, la comparsa di vacuoli nell'epitelio dell'epididimo, una immaturità e inattività del tratto riproduttivo femminile ad una diminuita fertilità. Ritardi nella maturazione sessuale si verificarono nei maschi (con 10 e 30 mg/kg al giorno) e nelle femmine (con 30 mg/kg al giorno).

L'implicazione di questi risultati nell'uomo è sconosciuta. Ratti trattati con 30 mg/kg ebbero 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 furono approssimativamente da 0,8 a 8,8 volte (con fluoxetina) e da 3,6 a 23,2 volte (con norfluoxetina) quelli abitualmente osservati nei pazienti pediatrici. Con dosi di 3 mg/kg al giorno, i livelli plasmatici raggiunti negli animali furono approssimativamente da 0,04 a 0,5 volte (con fluoxetina) e da 0,3 a 2,1 volte (con norfluoxetina) quelli abitualmente raggiunti nei pazienti pediatrici.

Uno studio effettuato su giovani topi ha indicato che l'inibizione del trasportatore di serotonina limita 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 ebbe effetti di lunga durata sul comportamento dei topi. Non è noto se l'effetto fosse reversibile. L'importanza clinica di questa scoperta non è stata stabilita.

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 dimostrato 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.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

**Capsule:** Amido di mais; lattosio; magnesio stearato; sodio lauril solfato.

*Costituenti della capsula:* ossido di ferro giallo (E 172); biossido di titanio (E 171); gelatina.

**Soluzione:** Acido benzoico (E 210); sorbitolo (E 420) soluzione al 70%; glicerina; aroma di menta; acqua depurata.

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

3 anni

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

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare per lo smaltimento e la manipolazione.

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

Blister di PVC/alluminio per le capsule.

Flacone di vetro ambrato con tappo in plastica a vite per la soluzione.

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

Capsule rigide: nessuna istruzione particolare.

Soluzione orale: la soluzione deve essere prelevata utilizzando la siringa per la somministrazione orale inserita nella confezione: aspirare 5 ml di soluzione dal flacone tirando sino a fine corsa l'apposito pistone.

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

DOC Generici S.r.l.

Via Turati, 40 – 20121 Milano.

**8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

12 capsule da 20 mg : A.I.C. n. 033555018

28 capsule da 20 mg : A.I.C. n. 033555032

Soluzione 20 mg/5 ml : A.I.C. n. 033555020

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

Data della prima autorizzazione: Agosto 1999

Data del rinnovo più recente: Agosto 2009

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Agenzia Italiana del Farmaco