

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Prozac 20 mg capsule rigide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni capsula contiene 20 mg di fluoxetina (come fluoxetina cloridrato).

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Capsule rigide.

Le capsule sono di colore giallo e verde, con stampato 'Lilly 3105'.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Adulti:

Episodi di depressione maggiore.

Disturbo ossessivo compulsivo.

Bulimia nervosa: Prozac 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

Posologia

Adulti

Episodi di depressione maggiore

Adulti ed anziani: La dose raccomandata è 20 mg al giorno. Se necessario il dosaggio deve essere rivisto 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 ai dosaggi più alti vi può essere un potenziale aumento di effetti indesiderati in alcuni pazienti, se dopo due settimane c'è un'insufficiente risposta terapeutica ai 20 mg, la dose può essere gradualmente aumentata fino ad un massimo di 60 mg.

Se entro 10 settimane non si osserva alcun 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: 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).

In tutte le indicazioni

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

Popolazione pediatrica - 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 somministrati come 2,5 ml di Prozac soluzione orale. Aggiustamenti 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 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.

Pazienti 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.

Compromissione epatica

Una dose più bassa o meno frequente (per es. 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 Prozac e medicinali assunti in associazione (vedere paragrafo 4.5).

Sintomi da sospensione osservati all'interruzione del trattamento con Prozac: L'interruzione brusca deve essere evitata. Quando si interrompe il trattamento con Prozac la dose deve essere gradualmente ridotta in un periodo di almeno 1-2 settimane allo scopo di ridurre il rischio di comparsa di reazioni da sospensione (vedere paragrafi 4.4 e 4.8). Se a seguito di una riduzione della dose o per una interruzione del trattamento si presentano sintomi intollerabili, si può prendere in considerazione il ripristino della dose prescritta in precedenza. Successivamente, il medico può continuare a ridurre la dose, ma in maniera più graduale.

Modo di somministrazione

Somministrazione orale.

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

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 preparazioni in capsula e soluzione orale 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 con inibitori irreversibili e non selettivi della monoamino ossidasi (come ad es. iproniazide) (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

La fluoxetina è controindicata in associazione con metoprololo usato nell'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 comportamento aggressivo, oppositivo e ira) sono stati osservati più frequentemente in studi clinici su bambini e adolescenti trattati con antidepressivi rispetto a quelli trattati con placebo. Prozac 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, 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 c'è un effetto sul raggiungimento 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 monitorate 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.

Suicidio/pensieri suicidari o peggioramento del quadro clinico

La depressione si associa con un aumentato rischio di pensieri suicidari, autolesionismo e suicidio (eventi correlati al suicidio). Questo rischio persiste fino a che non si verifica una remissione significativa della malattia. Poiché il miglioramento può non verificarsi durante le prime settimane di trattamento o nelle successive, i pazienti devono essere attentamente controllati fino ad avvenuto miglioramento. È esperienza clinica generale che il rischio di suicidio può aumentare nelle prime fasi del processo di guarigione. Anche altre patologie psichiatriche in cui viene prescritto Prozac possono essere associate con un aumentato rischio di eventi correlati al suicidio. Inoltre, queste condizioni possono essere in co-morbidità con il disturbo depressivo maggiore. Le stesse precauzioni osservate durante il trattamento di pazienti con disturbo depressivo maggiore devono pertanto essere attuate durante il trattamento di pazienti affetti da altri disturbi psichiatrici.

Tra i pazienti con una storia di eventi correlati al suicidio, quelli che presentano un significativo grado di ideazione suicidaria prima dell'inizio del trattamento hanno un maggior rischio di pensieri suicidari o di tentativi di suicidio, e devono essere attentamente monitorati durante il trattamento. Una metanalisi degli studi clinici condotti in pazienti adulti con medicinali antidepressivi in confronto con placebo nella terapia di disturbi psichiatrici, ha mostrato un aumento del rischio di comportamento suicidario nei pazienti di età inferiore ai 25 anni trattati con antidepressivi rispetto al placebo.

Una stretta sorveglianza dei pazienti, e in particolare di quelli ad alto rischio, deve accompagnare la terapia farmacologica specialmente nelle fasi iniziali del trattamento e dopo cambiamenti di dose. I pazienti (o chi si prende cura di loro) devono essere avvisati della necessità di controllare e di riferire immediatamente al medico curante qualsiasi peggioramento del quadro clinico, l'insorgenza di comportamento o pensieri suicidari e di insoliti cambiamenti comportamentali, qualora questi sintomi si manifestano.

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 (ad es. ipopotassiemia, ipomagnesemia, bradicardia, infarto miocardico acuto o insufficienza cardiaca scompensata) o ad un'aumentata 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).

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.

Inibitori irreversibili e non selettivi della monoamino ossidasi (ad es. iproniazide)

In pazienti che assumevano un SSRI in associazione con un inibitore irreversibile e non selettivo delle monoammino ossidasi (IMAO) sono stati segnalati casi di reazioni gravi e talvolta con esito infausto. Questi casi si sono presentati con caratteristiche simili alla sindrome serotoninergica (e possono essere confusi con o diagnosticati come sindrome maligna da neurolettici). Ciproptadina o dantrolene possono essere di beneficio ai pazienti che presentano tali reazioni. I sintomi di un'interazione farmacologica con un IMAO includono: 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 (vedere paragrafo 4.3). Poiché quest'ultimo ha un effetto che dura 2 settimane, il trattamento con fluoxetina deve essere iniziato solo 2 settimane dopo la sospensione di un IMAO irreversibile e non selettivo. Allo stesso modo, devono trascorrere almeno 5 settimane dopo la sospensione del trattamento con fluoxetina prima di iniziare il trattamento con un IMAO irreversibile e non selettivo.

Sindrome serotoninergica o manifestazioni simili alla sindrome maligna da neurolettici

In rare occasioni lo sviluppo di una sindrome serotoninergica o di manifestazioni 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 medicinali serotoninergici (fra gli altri 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 manifestazioni (caratterizzate 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) il trattamento con fluoxetina deve essere sospeso e deve essere iniziato un trattamento sintomatico di supporto.

Mania

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

Emorragia

Con l'impiego di SSRI sono state riportate manifestazioni di sanguinamento 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 es. 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, medicinali 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 medicinali che possono aumentare il rischio di sanguinamento, così come nei pazienti con una storia di disturbi caratterizzati da sanguinamento (vedere paragrafo 4.5).

Convulsioni

Le convulsioni costituiscono un rischio potenziale con i medicinali 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 (TEC)

In pazienti trattati con fluoxetina che ricevono un trattamento con TEC, sono stati segnalati rari casi di convulsioni prolungate, per cui si raccomanda cautela.

Tamoxifene

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

Acatisia/irrequietezza psicomotoria

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

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.

Funzionalità Epatica/Renale

La fluoxetina è ampiamente metabolizzata dal fegato ed eliminata dai reni. Nei pazienti con alterata funzionalità epatica significativa è raccomandata una dose più bassa, per es. un dosaggio a giorni alterni. Quando è stata somministrata fluoxetina 20 mg al giorno per 2 mesi, i pazienti con grave alterazione della funzionalità 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.

Eruzione cutanea e reazioni allergiche

Sono stati riportati eruzione cutanea, eventi anafilattoidi ed eventi sistemici progressivi, talvolta gravi (riguardanti 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 eziologia, la somministrazione di fluoxetina deve essere sospesa.

Perdita di peso

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

Sintomi da sospensione osservati all'interruzione del trattamento con SSRI

I sintomi da sospensione sono comuni quando il trattamento viene interrotto, specialmente se l'interruzione avviene in maniera brusca (vedere paragrafo 4.8). In studi clinici, eventi avversi osservati con l'interruzione brusca del trattamento si sono verificati in circa il 60% dei pazienti 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 sintomi da sospensione può dipendere da parecchi fattori inclusi 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 la parestesia), disturbi del sonno (compreso 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, tuttavia in alcuni pazienti possono essere di intensità grave. Abitualmente questi sintomi si manifestano entro i primi giorni dall'interruzione del trattamento. Generalmente questi sintomi sono auto-limitanti ed abitualmente si risolvono entro 2 settimane, anche se in alcuni soggetti possono essere prolungati (2-3 mesi o più). Si raccomanda pertanto che Prozac venga gradualmente ridotto in un periodo di almeno 1-2 settimane prima dell'interruzione del trattamento, secondo le necessità del paziente (vedere *Sintomi da sospensione osservati all'interruzione del trattamento con Prozac*, paragrafo 4.2).

Midriasi

È 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 chiuso.

Disfunzione sessuale

Gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI) 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.

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): In pazienti che assumevano un SSRI in associazione con un IMAO irreversibile e non selettivo sono stati segnalati alcuni casi di reazioni gravi e talvolta con esito infausto.

Questi casi si sono presentati con caratteristiche simili alla sindrome serotoninergica (e possono essere confusi con o diagnosticati come sindrome maligna da neurolettici). Ciproptadina o dantrolene possono essere di beneficio ai pazienti che presentano tali reazioni. I sintomi di un'interazione farmacologica con un IMAO includono: 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 (vedere paragrafo 4.3). Poiché quest'ultimo ha un effetto che dura 2 settimane, il trattamento con fluoxetina deve essere iniziato solo 2 settimane dopo la sospensione di un IMAO irreversibile e non selettivo. Allo stesso modo, devono trascorrere almeno 5 settimane dopo la sospensione del trattamento con fluoxetina prima di iniziare il trattamento con un IMAO irreversibile e non selettivo.

Metoprololo usato nell'insufficienza cardiaca: Il rischio di eventi avversi al metoprololo, includenti l'eccessiva bradicardia, possono essere aumentati a seguito di una inibizione del suo metabolismo da parte della fluoxetina (vedere paragrafo 4.3).

Associazioni non raccomandate

Tamoxifene: In letteratura è stata riportata l'interazione farmacocinetica tra gli inibitori del citocromo CYP2D6 ed il tamoxifene, con una riduzione del 65-75% dei livelli plasmatici di uno dei metaboliti più attivi di tamoxifene, cioè l'endoxifene. In alcuni studi è stata riportata una ridotta efficacia del tamoxifene durante il concomitante uso di alcuni antidepressivi SSRI. Dal momento che non si può escludere una riduzione dell'effetto del tamoxifene, ogni qual volta è possibile deve essere evitata la concomitante somministrazione di potenti inibitori del citocromo CYP2D6 (fluoxetina inclusa) (vedere paragrafo 4.4).

Alcol: Nei test abituali, la fluoxetina non determina un aumento dei livelli di alcolemia né potenzia gli effetti dell'alcol. Tuttavia, l'associazione del trattamento con SSRI ed alcol non è consigliabile.

IMAO-Tipo A inclusi linezolid e metiltioninio cloruro (blu di metilene): Rischio di sindrome serotoninergica con diarrea, tachicardia, sudorazione, tremore, confusione e coma. Se l'uso di questi principi attivi in associazione con fluoxetina non può essere evitato, deve essere attuato uno stretto monitoraggio clinico ed i medicinali in associazione devono essere somministrati alle dosi più basse raccomandate (vedere paragrafo 4.4).

Mequitazina: Il rischio di eventi avversi alla mequitazina (così come il prolungamento dell'intervallo QT) possono risultare aumentati a seguito di una inibizione del suo metabolismo da parte della fluoxetina.

Associazioni che richiedono attenzione

Fenitoina: Quando viene associata con fluoxetina sono state osservate alterazioni dei livelli ematici. In alcuni casi si sono verificate manifestazioni di tossicità. Si raccomanda 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)]: Quando gli SSRI sono stati somministrati in associazione a farmaci aventi anche un effetto serotoninergico ci sono state segnalazioni di una lieve sindrome serotoninergica. Pertanto, il contemporaneo impiego di fluoxetina con questi farmaci deve essere effettuato con cautela, attuando un monitoraggio clinico più mirato e più frequente (vedere paragrafo 4.4).

Prolungamento dell'intervallo QT: Non sono stati effettuati studi di farmacocinetica e farmacodinamica tra fluoxetina ed altri medicinali che causano un prolungamento dell'intervallo QT. Non si può escludere un effetto additivo tra fluoxetina e questi medicinali. Pertanto, la contemporanea somministrazione di fluoxetina con medicinali che determinano un prolungamento dell'intervallo QT, come gli antiaritmici di classe IA e III, gli antipsicotici (ad es. i derivati fenotiazinici, pimozide, aloperidolo), gli antidepressivi triciclici, alcuni agenti antibatterici (ad es. sparfloxacin, moxifloxacin, eritromicina IV, pentamidina), il trattamento contro la malaria e in particolare alofantrina, alcuni antistaminici (astemizolo, mizolastina), deve essere effettuata con cautela (vedere paragrafi 4.4, 4.8 e 4.9).

Farmaci che agiscono sull'emostasi (anticoagulanti orali, qualunque sia il loro meccanismo, antiaggreganti piastrinici, inclusi aspirina e FANS): rischio di aumentato sanguinamento. Con gli anticoagulanti orali deve essere effettuato un monitoraggio clinico ed un più frequente monitoraggio dell'INR. Può essere opportuno un aggiustamento della dose durante il trattamento con fluoxetina e dopo la sua sospensione (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).

Ciproeptadina: Ci sono segnalazioni di casi individuali di una ridotta attività antidepressiva di fluoxetina quando viene usata in associazione con ciproeptadina.

Farmaci che causano iposodiemia: L'iposodiemia è un effetto indesiderato di fluoxetina. L'uso contemporaneo con altri agenti associati a iposodiemia (ad es. diuretici, desmopressina, carbamazepina e oxcarbazepina) può portare ad un aumento del rischio (vedere paragrafo 4.8).

Farmaci che abbassano la soglia epilettogena: Le convulsioni costituiscono un effetto indesiderato di fluoxetina. L'uso contemporaneo con altri agenti che possono abbassare la soglia epilettogena (ad es. antidepressivi triciclici, altri SSRI, fenotiazine, butirrofenoni, meflochina, cloroquina, bupropione, tramadolo) può portare ad un aumento del rischio.

Altri farmaci metabolizzati dal CYP2D6: Fluoxetina è un potente inibitore dell'enzima CYP2D6, quindi una terapia concomitante con farmaci metabolizzati da questo stesso sistema enzimatico può portare ad interazioni farmacologiche, soprattutto nel caso di farmaci che hanno un basso indice terapeutico (come flecainide, propafenone e nebivololo) e di farmaci che sono titolati, ma anche con atomoxetina, carbamazepina, antidepressivi triciclici e risperidone. La terapia con questi farmaci deve essere iniziata o aggiustata alla dose più bassa dei rispettivi intervalli terapeutici. Questo può valere 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 con l'uso di fluoxetina durante il primo trimestre di gravidanza. Il meccanismo è sconosciuto. Nel complesso i dati suggeriscono che il rischio di avere un neonato con un difetto cardiovascolare conseguente all'esposizione materna alla fluoxetina è nell'ordine di 2/100 rispetto ad un tasso atteso per tali difetti di circa l'1/100 nella popolazione generale.

Dati epidemiologici hanno suggerito che l'uso di farmaci SSRI in gravidanza, in particolare nell'ultimo periodo della gravidanza, può aumentare il rischio di ipertensione polmonare persistente nel neonato (PPHN). Il rischio osservato è stato circa di 5 casi su 1.000 gravidanze. Nella popolazione generale si verificano da 1 a 2 casi di PPHN su 1.000 gravidanze.

Fluoxetina non deve essere usata in gravidanza salvo nel caso in cui la condizione clinica della donna richieda il trattamento con fluoxetina e giustifichi il potenziale rischio per il feto. L'interruzione brusca della terapia deve essere evitata durante la gravidanza (vedere paragrafo 4.2 "Posologia e modo di somministrazione"). Se la fluoxetina viene utilizzata durante la gravidanza, deve essere usata cautela, soprattutto nelle ultime fasi di gravidanza o subito prima dell'inizio del travaglio di parto poiché nei neonati sono stati riportati alcuni altri effetti: irritabilità, tremore, ipotonia, pianto persistente, difficoltà a succhiare o a dormire. Questi sintomi possono indicare sia effetti serotoninergici, 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 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

Prozac non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli o di usare 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. Sommario 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 con il trattamento continuato e generalmente non portano ad una interruzione della terapia.

b. Tabella riassuntiva delle reazioni avverse

La sottostante tabella riporta le reazioni avverse osservate nelle popolazioni adulta e pediatrica con il trattamento con fluoxetina. Alcune di queste reazioni avverse sono comuni a quelle osservate con altri SSRI.

Le seguenti frequenze sono state calcolate nel corso di studi clinici (n = 9297) ed a seguito di segnalazioni spontanee.

Valutazione della frequenza: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$ e $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$ e $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$ e $< 1/1.000$).

Molto comune	Comune	Non comune	Raro
<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 ¹		Iposodiemia
<i>Disturbi psichiatrici</i>			
Insonnia ²	Ansia Nervosismo Irrequietezza	Depersonalizzazione Umore elevato Umore euforico	Ipomania Mania Allucinazioni

Molto comune	Comune	Non comune	Raro
	Tensione Diminuzione della libido ³ Disturbi del sonno Sogni anormali ⁴	Pensiero anormale Orgasmo anormale ⁵ Bruxismo Ideazioni e comportamento suicidario ⁶	Agitazione Attacchi di panico Stato confusionale Disfemia Aggressività
<i>Patologie del sistema nervoso</i>			
Cefalea	Alterazione dell'attenzione Capogiro Disgeusia Letargia Sonnolenza ⁷ Tremore	Iperattività psicomotoria Discinesia Atassia Disturbo dell'equilibrio Mioclono Riduzione 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>Patologie cardiache</i>			
	Palpitazioni Prolungamento dell'intervallo QT all'ECG (QTcF \geq 450msec) ⁸		Aritmia ventricolare comprendente la torsione di punta
<i>Patologie vascolari</i>			
	Rossore ⁹	Ipotensione	Vasculite Vasodilatazione
<i>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</i>			
	Sbadiglio	Dispnea Epistassi	Faringite Eventi polmonari (processi infiammatori di istopatologia variabile e/o fibrosi) ¹⁰
<i>Patologie gastrointestinali</i>			
Diarrea Nausea	Vomito Dispepsia Bocca secca	Disfagia Emorragia gastrointestinale ¹¹	Dolore esofageo
<i>Patologie epatobiliari</i>			
			Epatite idiosincrasica
<i>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</i>			
	Eruzione cutanea ¹² Orticaria Prurito Iperidrosi	Alopecia Aumentata tendenza a sviluppare lividi Sudorazione fredda	Edema angioneurotico Ecchimosi Reazioni di fotosensibilità Porpora Eritema multiforme Sindrome di Stevens-Johnson Necrolisi tossica epidermica

Molto comune	Comune	Non comune	Raro
			(Sindrome di Lyell)
<i>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</i>			
	Artralgia	Contrazione muscolare	Mialgia
<i>Patologie renali e urinarie</i>			
	Frequente bisogno di urinare ¹³	Disuria	Ritenzione urinaria Disturbo della minzione
<i>Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella</i>			
	Sanguinamento a carico dell'apparato riproduttivo femminile ¹⁴ Disfunzione erettile Disturbo dell'eiaculazione ¹⁵	Disfunzione di natura sessuale ¹⁶	Galattorrea Iperprolattinemia Priapismo
<i>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</i>			
Affaticamento ¹⁷	Sentirsi nervoso Brividi	Malessere Sentirsi strano Sensazione di freddo Sensazione di caldo	Emorragia della mucosa
<i>Esami diagnostici</i>			
	Riduzione di peso	Aumento delle transaminasi Aumento delle gamma-glutamilttransferasi	

¹ Inclusa l'anoressia.

² Inclusi il precoce risveglio mattutino, l'insonnia iniziale e l'insonnia centrale.

³ Inclusa la perdita della libido.

⁴ Inclusi gli incubi.

⁵ Inclusa l'anorgasmia.

⁶ Inclusi il suicidio completato, la depressione suicidaria, l'autolesionismo intenzionale, l'ideazione autolesiva, il comportamento suicidario, l'ideazione suicidaria, il tentativo di suicidio, i pensieri morbosi, un comportamento autolesivo. Questi sintomi possono essere dovuti alla malattia di base.

⁷ Inclusi l'ipersonnia e la sedazione.

⁸ In base a misurazioni dell'ECG nel corso di studi clinici.

⁹ Inclusa la vampata di calore.

¹⁰ Inclusi l'atelettasia, la polmonite interstiziale, la polmonite.

¹¹ Inclusi più frequentemente il sanguinamento gengivale, l'ematemesi, l'ematochezia, l'emorragia rettale, la diarrea emorragica, la melena e l'ulcera gastrica emorragica.

¹² Inclusi l'eritema, l'eruzione esfoliativa, l'eruzione da calore, l'esantema eritematoso, l'esantema follicolare, l'eruzione cutanea generalizzata, l'esantema maculare, l'esantema maculo-papulare, l'esantemamorbilloforme, l'esantema papulare, l'esantema pruriginoso, l'esantema vescicolare, l'eruzione cutanea con eritema ombelicale.

¹³ Inclusa la pollachiuria.

¹⁴ Inclusive l'emorragia della cervice, la disfunzione uterina, il sanguinamento uterino, l'emorragia genitale, la menometrorragia, la menorragia, la metrorragia, la polimenorrea, l'emorragia postmenopausale, l'emorragia uterina e l'emorragia vaginale.

¹⁵ Inclusive la mancata eiaculazione, disfunzione dell'eiaculazione, l'eiaculazione precoce, l'eiaculazione ritardata e l'eiaculazione retrograda.

¹⁶ Occasionalmente persistente dopo sospensione del trattamento.

¹⁷ Inclusa l'astenia.

c. Descrizione di reazioni avverse selezionate

Suicidio/pensieri suicidari o peggioramento del quadro clinico: Casi di ideazione suicidaria e comportamento suicidario sono stati riportati durante terapia con fluoxetina o nelle fasi precoci dopo la sospensione del trattamento (vedere paragrafo 4.4).

Fratture ossee: Studi epidemiologici, condotti principalmente su pazienti di 50 anni di età e più anziani, mostrano un aumentato rischio di fratture ossee nei pazienti trattati con SSRI e antidepressivi triciclici (TCA). Il meccanismo che determina questo rischio non è noto.

Sintomi da sospensione 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 capogiro, disturbi del sensorio (compresa la parestesia), disturbi del sonno (compreso 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 Prozac non è più necessario (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

d. Popolazione pediatrica (vedere paragrafi 4.4 e 5.1)

Reazioni avverse che sono state osservate specificamente o con una diversa frequenza in questa popolazione di pazienti vengono di seguito riportate. Le frequenze di questi eventi sono basate su esposizioni (n = 610) durante uno studio clinico pediatrico.

In studi clinici pediatrici, i comportamenti correlati al suicidio (tentativo di suicidio e pensieri suicidari), atteggiamento ostile (gli eventi riportati sono stati: ira, irritabilità, aggressività, agitazione, sindrome da attivazione), reazioni maniacali, incluse mania e ipomania (nessun precedente episodio riportato in questi pazienti) ed epistassi, sono stati riportati comunemente e sono stati osservati più frequentemente nei bambini e negli 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 associato anche con una diminuzione dei livelli 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).

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.

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 il ritmo nodale e l'aritmia ventricolare) o alterazioni all'ECG indicative di un prolungamento del QTc all'arresto cardiaco (comprendente 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. Si raccomanda di tenere sotto controllo la funzionalità cardiaca ed i segni vitali, oltre a misure generali sintomatiche e di supporto. Non si conoscono antidoti specifici.

Trattamento

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. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina, codice ATC: N06A B03.

Meccanismo d'azione

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 α_1 -, gli α_2 - ed i β -adrenergici; i serotoninergici; i dopaminergici; i recettori dell'istamina di tipo 1 (H_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. Prozac ha dimostrato di essere significativamente più efficace del placebo, come risulta dalla Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D). Rispetto al placebo, in questi studi Prozac 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 raccomandate. Tuttavia, l'esperienza clinica dimostra che la titolazione può 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 è stato osservato con 20 mg al giorno, ma dosi più elevate (40 o 60 mg al giorno) hanno dimostrato 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, il vomito e le condotte di eliminazione. Tuttavia, per quanto concerne l'efficacia nel lungo termine non è possibile trarre una conclusione.

Disturbo Disforico Pre-Mestruale: Due studi clinici controllati con placebo sono stati condotti in pazienti che rispondevano ai criteri diagnostici per il Disturbo Disforico Pre-Mestruale, come riportati nel DSM-IV. I pazienti sono stati 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 sono stati esclusi. Nel primo studio con dosaggio continuo di 20 mg al giorno per 6 cicli mestruali, il miglioramento è stato 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 è stato 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: 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, Prozac 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 pediatriche trattate 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 1,8 anni, nei pazienti pediatriche trattate 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.

Biotrasformazione

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.

Particolari popolazioni

- Anziani: I parametri farmacocinetici 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.

- Alterazione della funzionalità 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.
- Alterazione della funzionalità 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.

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 risultata teratogena 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 fluoxetina 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

Amido fluido

Dimeticone

Componenti della capsula:

Patent blu V (E-131)

Ossido di ferro giallo (E-172)

Titanio diossido (E-171)

Gelatina

Componenti dell'inchiostro commestibile per uso farmaceutico, che contengono gomma lacca, ossido ferrico idratato (nero) E172, glicole propilenico e possono contenere idrossido di ammonio e idrossido di potassio.

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Il prodotto viene confezionato in blister di PVC/alluminio da 2, 7, 12, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 70, 98, 100 e 500 capsule.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

ELI LILLY ITALIA S.p.A.

Via Gramsci, 731/733 - 50019 Sesto Fiorentino (FI)

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Prozac 20 mg capsule rigide (28 capsule): AIC N. 025970043

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 26.09.1988

Data del rinnovo più recente: 01.04.2013

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Prozac 20 mg compresse dispersibili.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene 20 mg di fluoxetina (come fluoxetina cloridrato).

Eccipienti con effetto noto: ogni compressa contiene 14,54 mg di mannitolo e 6,71 mg di sorbitolo.
Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse dispersibili.

Le compresse sono di colore bianco, di forma allungata, non rivestite e pre-intagliate, incise con la sigla '4400'.

La compressa può essere divisa in due metà uguali.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Adulti:

Episodi di depressione maggiore.

Disturbo ossessivo compulsivo.

Bulimia nervosa: Prozac 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

Posologia

Adulti

Episodi di depressione maggiore

Adulti ed anziani: La dose raccomandata è 20 mg al giorno. Se necessario il dosaggio deve essere rivisto 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 ai dosaggi più alti vi può essere un potenziale aumento di effetti indesiderati in alcuni pazienti, se dopo due settimane c'è un'insufficiente risposta terapeutica ai 20 mg, la dose può essere gradualmente aumentata fino ad un massimo di 60 mg.

Se entro 10 settimane non si osserva alcun 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: 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).

In tutte le indicazioni

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

Popolazione pediatrica - 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 somministrati come 2,5 ml di Prozac soluzione orale. Aggiustamenti 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 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.

Pazienti 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.

Compromissione epatica

Una dose più bassa o meno frequente (per es. 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 Prozac e medicinali assunti in associazione (vedere paragrafo 4.5).

Sintomi da sospensione osservati all'interruzione del trattamento con Prozac: L'interruzione brusca deve essere evitata. Quando si interrompe il trattamento con Prozac la dose deve essere gradualmente ridotta in un

periodo di almeno 1-2 settimane allo scopo di ridurre il rischio di comparsa di reazioni da sospensione (vedere paragrafi 4.4 e 4.8). Se a seguito di una riduzione della dose o per una interruzione del trattamento si presentano sintomi intollerabili, si può prendere in considerazione il ripristino della dose prescritta in precedenza. Successivamente, il medico può continuare a ridurre la dose, ma in maniera più graduale.

Modo di somministrazione

Somministrazione orale.

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

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 preparazioni in capsula e compressa dispersibile 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 con inibitori irreversibili e non selettivi della monoamino ossidasi (come ad es. iproniazide) (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

La fluoxetina è controindicata in associazione con metoprololo usato nell'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 comportamento aggressivo, oppositivo e ira) sono stati osservati più frequentemente in studi clinici su bambini e adolescenti trattati con antidepressivi rispetto a quelli trattati con placebo. Prozac 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, 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 c'è un effetto sul raggiungimento 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 monitorate 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.

Suicidio/pensieri suicidari o peggioramento del quadro clinico

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

Anche altre patologie psichiatriche in cui viene prescritto Prozac possono essere associate con un aumentato rischio di eventi correlati al suicidio. Inoltre, queste condizioni possono essere in co-morbidità con il disturbo depressivo maggiore. Le stesse precauzioni osservate durante il trattamento di pazienti con disturbo depressivo maggiore devono pertanto essere attuate durante il trattamento di pazienti affetti da altri disturbi psichiatrici.

Tra i pazienti con una storia di eventi correlati al suicidio, quelli che presentano un significativo grado di ideazione suicidaria prima dell'inizio del trattamento hanno un maggior rischio di pensieri suicidari o di tentativi di suicidio, e devono essere attentamente monitorati durante il trattamento. Una metanalisi degli studi clinici condotti in pazienti adulti con medicinali antidepressivi in confronto con placebo nella terapia di disturbi psichiatrici, ha mostrato un aumento del rischio di comportamento suicidario nei pazienti di età inferiore ai 25 anni trattati con antidepressivi rispetto al placebo.

Una stretta sorveglianza dei pazienti, e in particolare di quelli ad alto rischio, deve accompagnare la terapia farmacologica specialmente nelle fasi iniziali del trattamento e dopo cambiamenti di dose. I pazienti (o chi si prende cura di loro) devono essere avvisati della necessità di controllare e di riferire immediatamente al medico curante qualsiasi peggioramento del quadro clinico, l'insorgenza di comportamento o pensieri suicidari e di insoliti cambiamenti comportamentali, qualora questi sintomi si manifestano.

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 (ad es. ipopotassiemia, ipomagnesemia, bradicardia, infarto miocardico acuto o insufficienza cardiaca scompensata) o ad un'aumentata 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).

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.

Inibitori irreversibili e non selettivi della monoamino ossidasi (ad es. iproniazide)

In pazienti che assumevano un SSRI in associazione con un inibitore irreversibile e non selettivo delle monoamino ossidasi (IMAO) sono stati segnalati casi di reazioni gravi e talvolta con esito infausto. Questi casi si sono presentati con caratteristiche simili alla sindrome serotoninergica (e possono essere confusi con o diagnosticati come sindrome maligna da neurolettici). Ciproptadina o dantrolene possono essere di beneficio ai pazienti che presentano tali reazioni. I sintomi di un'interazione farmacologica con un IMAO includono: 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 (vedere paragrafo 4.3). Poiché quest'ultimo ha un effetto che dura 2 settimane, il trattamento con fluoxetina deve essere iniziato solo 2 settimane dopo la sospensione di un IMAO irreversibile e non selettivo. Allo stesso modo, devono trascorrere almeno 5 settimane dopo la sospensione del trattamento con fluoxetina prima di iniziare il trattamento con un IMAO irreversibile e non selettivo.

Sindrome serotoninergica o manifestazioni simili alla sindrome maligna da neurolettici

In rare occasioni lo sviluppo di una sindrome serotoninergica o di manifestazioni 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 medicinali serotoninergici (fra gli altri 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 manifestazioni (caratterizzate 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) il trattamento con fluoxetina deve essere sospeso e deve essere iniziato un trattamento sintomatico di supporto.

Mania

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

Emorragia

Con l'impiego di SSRI sono state riportate manifestazioni di sanguinamento 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 es. 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, medicinali 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 medicinali che possono aumentare il rischio di sanguinamento, così come nei pazienti con una storia di disturbi caratterizzati da sanguinamento (vedere paragrafo 4.5).

Convulsioni

Le convulsioni costituiscono un rischio potenziale con i medicinali 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 (TEC)

In pazienti trattati con fluoxetina che ricevono un trattamento con TEC, sono stati riportati rari casi di convulsioni prolungate, per cui si raccomanda cautela.

Tamoxifene

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

Acatisia/irrequietezza psicomotoria

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

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.

Funzionalità Epatica/Renale

La fluoxetina è ampiamente metabolizzata dal fegato ed eliminata dai reni. Nei pazienti con alterata funzionalità epatica significativa è raccomandata una dose più bassa, per es. un dosaggio a giorni alterni. Quando è stata somministrata fluoxetina 20 mg al giorno per 2 mesi, i pazienti con grave alterazione della

funzionalità 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.

Eruzione cutanea e reazioni allergiche

Sono stati riportati eruzione cutanea, eventi anafilattoidi ed eventi sistemici progressivi, talvolta gravi (riguardanti 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.

Perdita di peso

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

Sintomi da sospensione osservati all'interruzione del trattamento con SSRI

I sintomi da sospensione sono comuni quando il trattamento viene interrotto, specialmente se l'interruzione avviene in maniera brusca (vedere paragrafo 4.8). In studi clinici, eventi avversi osservati con l'interruzione brusca del trattamento si sono verificati in circa il 60% dei pazienti 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 sintomi da sospensione può dipendere da parecchi fattori inclusi 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 la parestesia), disturbi del sonno (compreso 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, tuttavia in alcuni pazienti possono essere di intensità grave. Abitualmente questi sintomi si manifestano entro i primi giorni dall'interruzione del trattamento. Generalmente questi sintomi sono auto-limitanti ed abitualmente si risolvono entro 2 settimane, anche se in alcuni soggetti possono essere prolungati (2-3 mesi o più). Si raccomanda pertanto che Prozac venga gradualmente ridotto in un periodo di almeno 1-2 settimane prima dell'interruzione del trattamento, secondo le necessità del paziente (vedere *Sintomi da sospensione osservati all'interruzione del trattamento con Prozac*, paragrafo 4.2).

Midriasi

È 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 chiuso.

Disfunzione sessuale

Gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI) 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.

Sorbitolo

A causa della presenza di sorbitolo, i pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al fruttosio non devono prendere questo medicinale.

Sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compressa, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

Mannitolo

Può avere un lieve effetto lassativo.

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): In pazienti che assumevano un SSRI in associazione con un IMAO irreversibile e non selettivo sono stati segnalati alcuni casi di reazioni gravi e talvolta con esito infausto.

Questi casi si sono presentati con caratteristiche simili alla sindrome serotoninergica (e possono essere confusi con o diagnosticati come sindrome maligna da neurolettici). Ciproptadina o dantrolene possono essere di beneficio ai pazienti che presentano tali reazioni. I sintomi di un'interazione farmacologica con un IMAO includono: 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 (vedere paragrafo 4.3). Poiché quest'ultimo ha un effetto che dura 2 settimane, il trattamento con fluoxetina deve essere iniziato solo 2 settimane dopo la sospensione di un IMAO irreversibile e non selettivo. Allo stesso modo, devono trascorrere, almeno 5 settimane devono trascorrere dopo la sospensione del trattamento con fluoxetina prima di iniziare il trattamento quello con un IMAO irreversibile e non selettivo.

Metoprololo usato nell'insufficienza cardiaca: Il rischio di eventi avversi al metoprololo, includenti l'eccessiva bradicardia, possono essere aumentati a seguito di una inibizione del suo metabolismo da parte della fluoxetina (vedere paragrafo 4.3).

Associazioni non raccomandate

Tamoxifene: In letteratura è stata riportata interazione farmacocinetica tra gli inibitori del citocromo CYP2D6 ed il tamoxifene, con una riduzione del 65-75% dei livelli plasmatici di uno dei metaboliti più attivi di tamoxifene, cioè l'endoxifene. In alcuni studi è stata riportata una ridotta efficacia del tamoxifene durante il concomitante uso di alcuni antidepressivi SSRI. Dal momento che non si può escludere una riduzione dell'effetto del tamoxifene, ogni qual volta è possibile deve essere evitata la concomitante somministrazione di potenti inibitori del citocromo CYP2D6 (fluoxetina inclusa) (vedere paragrafo 4.4).

Alcol: Nei test abituali, la fluoxetina non determina un aumento dei livelli di alcolemia né potenzia gli effetti dell'alcol. Tuttavia, l'associazione del trattamento con SSRI ed alcol non è consigliabile.

IMAO-Tipo A inclusi linezolid e metiltioninio cloruro (blu di metilene): Rischio di sindrome serotoninergica con diarrea, tachicardia, sudorazione, tremore, confusione e coma. Se l'uso di questi principi attivi in associazione con fluoxetina non può essere evitato, deve essere attuato uno stretto monitoraggio clinico ed i medicinali in associazione devono essere somministrati alle dosi più basse raccomandate (vedere paragrafo 4.4).

Mequitazina: Il rischio di eventi avversi alla mequitazina (così come il prolungamento dell'intervallo QT) possono risultare aumentati a seguito di una inibizione del suo metabolismo da parte della fluoxetina.

Associazioni che richiedono attenzione

Fenitoina: Quando viene associata con fluoxetina sono state osservate alterazioni dei livelli ematici. In alcuni casi si sono verificate manifestazioni di tossicità. Si raccomanda 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)]: Quando gli SSRI sono stati somministrati in associazione a farmaci aventi anche un effetto serotoninergico ci sono state segnalazioni di una lieve sindrome serotoninergica. Pertanto, il contemporaneo impiego di fluoxetina con questi farmaci deve essere effettuato con cautela, attuando un monitoraggio clinico più mirato e più frequente (vedere paragrafo 4.4).

Prolungamento dell'intervallo QT: Non sono stati effettuati studi di farmacocinetica e farmacodinamica tra fluoxetina ed altri medicinali che causano un prolungamento dell'intervallo QT. Non si può escludere un effetto additivo tra fluoxetina e questi medicinali. Pertanto, la contemporanea somministrazione di fluoxetina con medicinali che determinano un prolungamento dell'intervallo QT, come gli antiaritmici di classe IA e III, gli antipsicotici (ad es. i derivati fenotiazinici, pimozide, aloperidolo), gli antidepressivi triciclici, alcuni agenti antibatterici (ad es. sparfloxacin, moxifloxacin, eritromicina IV, pentamidina), il trattamento contro la malaria e in particolare alofantrina, alcuni antistaminici (astemizolo, mizolastina), deve essere effettuata con cautela (vedere paragrafi 4.4, 4.8 e 4.9).

Farmaci che agiscono sull'emostasi (anticoagulanti orali, qualunque sia il loro meccanismo, antiaggreganti piastrinici, inclusi aspirina e FANS): rischio di aumentato sanguinamento. Con gli anticoagulanti orali deve essere effettuato un monitoraggio clinico ed un più frequente monitoraggio dell'INR. Può essere opportuno un aggiustamento della dose durante il trattamento con fluoxetina e dopo la sua sospensione (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).

Ciproptadina: Ci sono segnalazioni di casi individuali di una ridotta attività antidepressiva di fluoxetina quando viene usata in associazione con ciproptadina.

Farmaci che causano iposodiemia: L'iposodiemia è un effetto indesiderato di fluoxetina. L'uso contemporaneo con altri agenti associati a iposodiemia (ad es. diuretici, desmopressina, carbamazepina e oxcarbazepina) può portare ad un aumento del rischio (vedere paragrafo 4.8).

Farmaci che abbassano la soglia epilettogena: Le convulsioni costituiscono un effetto indesiderato di fluoxetina. L'uso contemporaneo con altri agenti che possono abbassare la soglia epilettogena (ad es. antidepressivi triciclici, altri SSRI, fenotiazine, butirrofenoni, meflochina, cloroquina, bupropione, tramadolo) può portare ad un aumento del rischio.

Altri farmaci metabolizzati dal CYP2D6: Fluoxetina è un potente inibitore dell'enzima CYP2D6, quindi una terapia concomitante con farmaci metabolizzati da questo stesso sistema enzimatico può portare ad interazioni farmacologiche, soprattutto nel caso di farmaci che hanno un basso indice terapeutico (come flecainide, propafenone e nebivololo) e di farmaci che sono titolati, ma anche con atomoxetina, carbamazepina, antidepressivi triciclici e risperidone. La terapia con questi farmaci deve essere iniziata o aggiustata alla dose più bassa dei rispettivi intervalli terapeutici. Questo può valere 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 con l'uso di fluoxetina durante il primo trimestre di gravidanza. Il meccanismo è sconosciuto. Nel complesso i dati suggeriscono che il rischio di avere un neonato con un difetto cardiovascolare conseguente all'esposizione materna alla fluoxetina è nell'ordine di 2/100 rispetto ad un tasso atteso per tali difetti di circa 1/100 nella popolazione generale.

Dati epidemiologici hanno suggerito che l'uso di farmaci SSRI in gravidanza, in particolare nell'ultimo periodo della gravidanza, può aumentare il rischio di ipertensione polmonare persistente nel neonato (PPHN). Il rischio osservato è stato circa di 5 casi su 1.000 gravidanze. Nella popolazione generale si verificano da 1 a 2 casi di PPHN su 1.000 gravidanze.

Fluoxetina non deve essere usata in gravidanza salvo nel caso in cui la condizione clinica della donna richieda il trattamento con fluoxetina e giustifichi il potenziale rischio per il feto. L'interruzione brusca della terapia deve essere evitata durante la gravidanza (vedere paragrafo 4.2 "Posologia e modo di somministrazione"). Se la fluoxetina viene utilizzata durante la gravidanza, deve essere usata cautela soprattutto nelle ultime fasi di gravidanza o subito prima dell'inizio del travaglio di parto poiché nei neonati sono stati riportati alcuni altri effetti: irritabilità, tremore, ipotonia, pianto persistente, difficoltà a succhiare o a dormire. Questi sintomi possono indicare sia effetti serotoninergici, 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 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

Prozac non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli o di usare 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

c. Sommario 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 con il trattamento continuato e generalmente non portano ad una interruzione della terapia.

d. Tabella riassuntiva delle reazioni avverse

La sottostante tabella riporta le reazioni avverse osservate nelle popolazioni adulta e pediatrica con il trattamento con fluoxetina. Alcune di queste reazioni avverse sono comuni a quelle osservate con altri SSRI.

Le seguenti frequenze sono state calcolate nel corso di studi clinici (n = 9297) ed a seguito di segnalazioni spontanee.

Valutazione della frequenza: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$ e $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$ e $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$ e $< 1/1.000$).

Molto comune	Comune	Non comune	Raro
<i>Patologie del sistema emolinfopoietico</i>			
			Trombocitopenia Neutropenia Leucopenia

Molto comune	Comune	Non comune	Raro
<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 ¹		Iposodiemia
<i>Disturbi psichiatrici</i>			
Insomnia ²	Ansia Nervosismo Irrequietezza Tensione Diminuzione della libido ³ Disturbi del sonno Sogni anormali ⁴	Depersonalizzazione Umore elevato Umore euforico Pensiero anormale Orgasmo anormale ⁵ Bruxismo Ideaioni e comportamento suicidario ⁶	Ipomania Mania Allucinazioni Agitazione Attacchi di panico Stato confusionale Disfemia Aggressività
<i>Patologie del sistema nervoso</i>			
Cefalea	Alterazione dell'attenzione Capogiro Disgeusia Letargia Sonnolenza ⁷ Tremore	Iperattività psicomotoria Discinesia Atassia Disturbo dell'equilibrio Mioclono Riduzione 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>Patologie cardiache</i>			
	Palpitazioni Prolungamento dell'intervallo QT all'ECG (QTcF \geq 450msec) ⁸		Aritmia ventricolare comprendente la torsione di punta
<i>Patologie vascolari</i>			
	Rossore ⁹	Ipotensione	Vasculite Vasodilatazione
<i>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</i>			
	Sbadiglio	Dispnea Epistassi	Faringite Eventi polmonari (processi infiammatori di istopatologia variabile e/o fibrosi) ¹⁰
<i>Patologie gastrointestinali</i>			
Diarrea Nausea	Vomito Dispepsia Bocca secca	Disfagia Emorragia gastrointestinale ¹¹	Dolore esofageo
<i>Patologie epatobiliari</i>			
			Epatite idiosincrasica
<i>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</i>			
	Eruzione cutanea ¹² Orticaria Prurito Iperidrosi	Alopecia Aumentata tendenza a sviluppare lividi Sudorazione fredda	Edema angioneurotico Ecchimosi Reazioni di fotosensibilità Porpora Eritema multiforme Sindrome di Stevens- Johnson

Molto comune	Comune	Non comune	Raro
			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>			
	Frequente bisogno di urinare ¹³	Disuria	Ritenzione urinaria Disturbo della minzione
<i>Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella</i>			
	Sanguinamento a carico dell'apparato riproduttivo femminile ¹⁴ Disfunzione erettile Disturbo dell'eiaculazione ¹⁵	Disfunzione di natura sessuale ¹⁶	Galattorrea Iperprolattinemia Priapismo
<i>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</i>			
Affaticamento ¹⁷	Sentirsi nervoso Brividi	Malessere Sentirsi strano Sensazione di freddo Sensazione di caldo	Emorragia della mucosa
<i>Esami diagnostici</i>			
	Riduzione di peso	Aumento delle transaminasi Aumento delle gamma-glutamilttransferasi	

¹ Inclusa l'anoressia.

² Inclusi il precoce risveglio mattutino, l'insonnia iniziale e l'insonnia centrale.

³ Inclusa la perdita della libido.

⁴ Inclusi gli incubi.

⁵ Inclusa l'anorgasmia.

⁶ Inclusi il suicidio completato, la depressione suicidaria, l'autolesionismo intenzionale, l'ideazione autolesiva, il comportamento suicidario, l'ideazione suicidaria, il tentativo di suicidio, i pensieri morbosi, un comportamento autolesivo. Questi sintomi possono essere dovuti alla malattia di base.

⁷ Inclusi l'ipersonnia e la sedazione.

⁸ In base a misurazioni dell'ECG nel corso di studi clinici.

⁹ Inclusa la vampata di calore.

¹⁰ Inclusi l'atelettasia, la polmonite interstiziale, la polmonite.

¹¹ Inclusi più frequentemente il sanguinamento gengivale, l'ematemesi, l'ematochezia, l'emorragia rettale, la diarrea emorragica, la melena e l'ulcera gastrica emorragica.

¹² Inclusi l'eritema, l'eruzione esfoliativa, l'eruzione da calore, l'esantema eritematoso, l'esantema follicolare, l'eruzione cutanea generalizzata, l'esantema maculare, l'esantema maculo-papulare, l'esantema morbilliforme, l'esantema papulare, l'esantema pruriginoso, l'esantema vescicolare, l'eruzione cutanea con eritema ombelicale.

¹³ Inclusa la pollachiuria.

¹⁴ Inclusive l'emorragia della cervice, la disfunzione uterina, il sanguinamento uterino, l'emorragia genitale, la menometrorragia, la menorragia, la metrorragia, la polimenorrea, l'emorragia postmenopausale, l'emorragia uterina e l'emorragia vaginale.

¹⁵ Inclusive la mancata eiaculazione, disfunzione dell'eiaculazione, l'eiaculazione precoce, l'eiaculazione ritardata e l'eiaculazione retrograda.

¹⁶ Persiste occasionalmente dopo l'interruzione del trattamento.

¹⁷ Inclusa l'astenia.

c. Descrizione di reazioni avverse selezionate

Suicidio/pensieri suicidari o peggioramento del quadro 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 su pazienti di 50 anni di età e più anziani, mostrano un aumentato rischio di fratture ossee in pazienti trattati con SSRI e antidepressivi triciclici (TCA). Il meccanismo che determina questo rischio non è noto.

Sintomi da sospensione 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 capogiro, disturbi del sensorio (compresa la parestesia), disturbi del sonno (compreso 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 Prozac non è più necessario (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

d. Popolazione pediatrica (vedere paragrafi 4.4 e 5.1)

Reazioni avverse che sono state osservate specificamente o con una diversa frequenza in questa popolazione di pazienti vengono di seguito riportate. Le frequenze di questi eventi sono basate su esposizioni (n = 610) durante uno studio clinico pediatrico.

In studi clinici pediatrici, i comportamenti correlati al suicidio (tentativo di suicidio e pensieri suicidari), atteggiamento ostile (gli eventi riportati sono stati: ira, irritabilità, aggressività, agitazione, sindrome da attivazione), reazioni maniacali, incluse mania e ipomania (nessun precedente episodio riportato in questi pazienti) ed epistassi, sono stati riportati comunemente e sono stati osservati più frequentemente nei bambini e negli 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 associato anche con una diminuzione dei livelli 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).

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.

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 il ritmo nodale e l'aritmia ventricolare) o alterazioni all'ECG indicative di un prolungamento del QTc all'arresto cardiaco (comprendente 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. Si raccomanda di tenere sotto controllo la funzionalità cardiaca ed i segni vitali, oltre a misure generali sintomatiche e di supporto. Non si conoscono antidoti specifici.

Trattamento

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. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina, codice ATC: N06A B03.

Meccanismo d'azione

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 α_1 -, gli α_2 - ed i β -adrenergici; i serotoninergici; i dopaminergici; i recettori dell'istamina di tipo 1 (H_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. Prozac ha dimostrato di essere significativamente più efficace del placebo, come risulta dalla Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D). Rispetto al placebo, in questi studi Prozac 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 raccomandate. 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 è stato osservato con 20 mg al giorno, ma dosi più elevate (40 o 60 mg al giorno) hanno dimostrato 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, il vomito e le condotte di eliminazione. Tuttavia, per quanto concerne l'efficacia nel lungo termine non è possibile trarre una conclusione.

Disturbo Disforico Pre-Menstruale: Due studi clinici controllati con placebo sono stati condotti in pazienti che rispondevano ai criteri diagnostici per il Disturbo Disforico Pre-Menstruale, come riportati nel DSM-IV. I pazienti sono stati 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 sono stati esclusi. Nel primo studio con dosaggio continuo di 20 mg al giorno per 6 cicli mestruali, il miglioramento è stato 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 è stato 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: 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, Prozac 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 pediatriche trattate 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 1,8 anni, nei pazienti pediatriche trattate 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.

Biotrasformazione

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.

Particolari popolazioni

- Anziani: I parametri farmacocinetici 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.
- **Alterazione della funzionalità 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.
- **Alterazione della funzionalità 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.

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 risultata teratogena 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 fluoxetina 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 e una diminuita fertilità. Ritardi nella maturazione sessuale si sono verificati nei maschi (con 10 e 30 mg/kg al giorno) e nelle femmine (con 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 (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 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

Cellulosa microcristallina
Saccarina sodica
Mannitolo
Sorbitolo
Aroma di anice
Aroma di menta piperita
Silice colloidale anidra
Amido fluido essiccato (pregelatinizzato) (amido di mais)
Sodio stearilfumarato
Crospovidone

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

2 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Il prodotto viene confezionato in blister costituiti da PVC/PE/PCTFE/alluminio da 14, 20, 28, 30, 50, 56, 70 e 100 compresse.
È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Eli Lilly Italia S.p.A.
Via Gramsci, 731/733
50019 Sesto Fiorentino (FI)

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Prozac 20 mg compresse dispersibili (28 compresse): AIC N. 025970056

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima Autorizzazione: 12.06.1997

Data del rinnovo più recente: 01.04.2013

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Prozac 20 mg/5 mL soluzione orale

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni 5 mL di soluzione orale contiene 20 mg di fluoxetina (come fluoxetina cloridrato).

Eccipienti con effetti noti: contiene 3 g di saccarosio ogni 5 mL di dose e 2.5 mg di acido benzoico in ciascuna dose di 5 mL. Inoltre contiene piccole quantità di etanolo (alcol), meno di 100 mg ogni 5 mL di dose.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione orale

La soluzione è limpida, incolore, al sapore di menta.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Adulti:

Episodi di depressione maggiore.

Disturbo ossessivo compulsivo.

Bulimia nervosa: Prozac 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

Posologia

Adulti

Episodi di depressione maggiore

Adulti ed anziani: La dose raccomandata è 20 mg al giorno. Se necessario il dosaggio deve essere rivisto 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 ai dosaggi più alti vi può essere un potenziale aumento di effetti indesiderati in alcuni pazienti, se dopo due settimane c'è un'insufficiente risposta terapeutica ai 20 mg, la dose può essere gradualmente aumentata fino ad un massimo di 60 mg.

Se entro 10 settimane non si osserva alcun 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: 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).

In tutte le indicazioni

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

Popolazione pediatrica - 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 somministrati come 2,5 mL di Prozac soluzione orale. Aggiustamenti 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 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.

Pazienti 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.

Compromissione epatica

Una dose più bassa o meno frequente (per es. 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 Prozac e medicinali assunti in associazione (vedere paragrafo 4.5).

Sintomi da sospensione osservati all'interruzione del trattamento con Prozac: L'interruzione brusca deve essere evitata. Quando si interrompe il trattamento con Prozac la dose deve essere gradualmente ridotta in un periodo di almeno 1-2 settimane allo scopo di ridurre il rischio di comparsa di reazioni da sospensione (vedere paragrafi 4.4 e 4.8). Se a seguito di una riduzione della dose o per una interruzione del trattamento si presentano sintomi intollerabili, si può prendere in considerazione il ripristino della dose prescritta in precedenza. Successivamente, il medico può continuare a ridurre la dose, ma in maniera più graduale.

Modo di somministrazione

Somministrazione orale.

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

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 preparazioni in capsula e soluzione orale 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 con inibitori irreversibili e non selettivi della monoammina ossidasi (come ad es. iproniazide) (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

La fluoxetina è controindicata in associazione con metoprololo usato nell'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 comportamento aggressivo, oppositivo e ira) sono stati osservati più frequentemente in studi clinici su bambini e adolescenti trattati con antidepressivi rispetto a quelli trattati con placebo. Prozac 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, 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 c'è un effetto sul raggiungimento 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 monitorate 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.

Suicidio/pensieri suicidari o peggioramento del quadro clinico

La depressione si associa con un aumentato rischio di pensieri suicidari, autolesionismo e suicidio (eventi correlati al suicidio). Questo rischio persiste fino a che non si verifica una remissione significativa della malattia. Poiché il miglioramento può non verificarsi durante le prime settimane di trattamento o nelle successive, i pazienti devono essere attentamente controllati fino ad avvenuto miglioramento. È esperienza clinica generale che il rischio di suicidio può aumentare nelle prime fasi del processo di guarigione. Anche altre patologie psichiatriche in cui viene prescritto Prozac possono essere associate con un aumentato rischio di eventi correlati al suicidio. Inoltre, queste condizioni possono essere in co-morbidità con il disturbo depressivo maggiore. Le stesse precauzioni osservate durante il trattamento di pazienti con disturbo depressivo maggiore devono pertanto essere attuate durante il trattamento di pazienti affetti da altri disturbi psichiatrici.

Tra i pazienti con una storia di eventi correlati al suicidio, quelli che presentano un significativo grado di ideazione suicidaria prima dell'inizio del trattamento hanno un maggior rischio di pensieri suicidari o di tentativi di suicidio, e devono essere attentamente monitorati durante il trattamento. Una metanalisi degli studi clinici condotti in pazienti adulti con medicinali antidepressivi in confronto con placebo nella terapia di disturbi psichiatrici, ha mostrato un aumento del rischio di comportamento suicidario nei pazienti di età inferiore ai 25 anni trattati con antidepressivi rispetto al placebo.

Una stretta sorveglianza dei pazienti, e in particolare di quelli ad alto rischio, deve accompagnare la terapia farmacologica specialmente nelle fasi iniziali del trattamento e dopo cambiamenti di dose. I pazienti (o chi si prende cura di loro) devono essere avvisati della necessità di controllare e di riferire immediatamente al medico curante qualsiasi peggioramento del quadro clinico, l'insorgenza di comportamento o pensieri suicidari e di insoliti cambiamenti comportamentali, qualora questi sintomi si manifestano.

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 (ad es. ipopotassiemia, ipomagnesemia, bradicardia, infarto miocardico acuto o insufficienza cardiaca scompensata) o ad un'aumentata 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).

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.

Inibitori irreversibili e non selettivi della monoamino ossidasi (ad es. iproniazide)

In pazienti che assumevano un SSRI in associazione con un inibitore irreversibile e non selettivo delle monoammino ossidasi (IMAO) sono stati segnalati alcuni casi di reazioni gravi e talvolta con esito infausto. Questi casi si sono presentati con caratteristiche simili alla sindrome serotoninergica (e possono essere confusi con o diagnosticati come sindrome maligna da neurolettici). Ciproptadina o dantrolene possono essere di beneficio ai pazienti che presentano tali reazioni. I sintomi di un'interazione farmacologica con un IMAO includono: 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 (vedere paragrafo 4.3). Poiché quest'ultimo ha un effetto che dura 2 settimane, il trattamento con fluoxetina deve essere iniziato solo 2 settimane dopo la sospensione di un IMAO irreversibile e non selettivo. Allo stesso modo, devono trascorrere almeno 5 settimane dopo la sospensione del trattamento con fluoxetina prima di iniziare quello con un IMAO irreversibile e non selettivo.

Sindrome serotoninergica o manifestazioni simili alla sindrome maligna da neurolettici

In rare occasioni lo sviluppo di una sindrome serotoninergica o di manifestazioni 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 medicinali serotoninergici (fra gli altri 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 manifestazioni (caratterizzate 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) il trattamento con fluoxetina deve essere sospeso e deve essere iniziato un trattamento sintomatico di supporto.

Mania

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

Emorragia

Con l'impiego di SSRI sono state riportate manifestazioni di sanguinamento 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 es. 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, medicinali 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 medicinali che possono aumentare il rischio di sanguinamento, così come nei pazienti con una storia di disturbi caratterizzati da sanguinamento (vedere paragrafo 4.5).

Convulsioni

Le convulsioni costituiscono un rischio potenziale con i medicinali 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 (TEC)

In pazienti trattati con fluoxetina che ricevono un trattamento con TEC, sono stati segnalati rari casi di convulsioni prolungate, per cui si raccomanda cautela.

Tamoxifene

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

Acatisia/irrequietezza psicomotoria

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

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.

Funzionalità Epatica/Renale

La fluoxetina è ampiamente metabolizzata dal fegato ed eliminata dai reni. Nei pazienti con alterata funzionalità epatica significativa è raccomandata una dose più bassa, per es. un dosaggio a giorni alterni. Quando è stata somministrata fluoxetina 20 mg al giorno per 2 mesi, i pazienti con grave alterazione della funzionalità 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.

Eruzione cutanea e reazioni allergiche

Sono stati riportati eruzione cutanea, eventi anafilattoidi ed eventi sistemici progressivi, talvolta gravi (riguardanti 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 eziologia, la somministrazione di fluoxetina deve essere sospesa.

Perdita di peso

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

Sintomi da sospensione osservati all'interruzione del trattamento con SSRI

I sintomi da sospensione sono comuni quando il trattamento viene interrotto, specialmente se l'interruzione avviene in maniera brusca (vedere paragrafo 4.8). In studi clinici, eventi avversi osservati con l'interruzione brusca del trattamento si sono verificati in circa il 60% dei pazienti 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 sintomi da sospensione può dipendere da parecchi fattori inclusi 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 la parestesia), disturbi del sonno (compreso 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, tuttavia in alcuni pazienti possono essere di intensità grave. Abitualmente questi sintomi si manifestano entro i primi giorni dall'interruzione del trattamento. Generalmente questi sintomi sono auto-limitanti ed abitualmente si risolvono entro 2 settimane, anche se in alcuni soggetti possono essere prolungati (2-3 mesi o più). Si raccomanda pertanto che Prozac venga gradualmente ridotto in un periodo di almeno 1-2 settimane prima dell'interruzione del trattamento, secondo le necessità del paziente (vedere *Sintomi da sospensione osservati all'interruzione del trattamento con Prozac*, paragrafo 4.2).

Midriasi

È 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 chiuso.

Disfunzione Sessuale

Gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI) 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.

Saccarosio

Prozac soluzione orale contiene saccarosio: I pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al fruttosio, di malassorbimento di glucosio-galattosio o di insufficienza di saccarosio-isomaltasi non devono assumere questo medicinale.

Etanolo

L'aroma di questo medicinale contiene piccole quantità di etanolo (alcol), inferiori a 100 mg per dose.

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): In pazienti che assumevano un SSRI in associazione con un IMAO irreversibile e non selettivo sono stati segnalati alcuni casi di reazioni gravi e talvolta con esito infausto.

Questi casi si sono presentati con caratteristiche simili alla sindrome serotoninergica (e possono essere confusi con o diagnosticati come sindrome maligna da neurolettici). Ciproptadina o dantrolene possono essere di beneficio ai pazienti che presentano tali reazioni. I sintomi di un'interazione farmacologica con un IMAO includono: 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 (vedere paragrafo 4.3). Poiché quest'ultimo ha un effetto che dura 2 settimane, il trattamento con fluoxetina deve essere iniziato solo 2 settimane dopo la sospensione di un IMAO non reversibile e non selettivo. Allo stesso modo, devono trascorrere almeno 5 settimane dopo la sospensione del trattamento con fluoxetina prima di iniziare il trattamento con un IMAO irreversibile e non selettivo.

Metoprololo usato nell'insufficienza cardiaca: Il rischio di eventi avversi al metoprololo, includenti l'eccessiva bradicardia, possono essere aumentati a seguito di una inibizione del suo metabolismo da parte della fluoxetina (vedere paragrafo 4.3).

Associazioni non raccomandate

Tamoxifene: In letteratura è stata riportata interazione farmacocinetica tra gli inibitori del citocromo CYP2D6 ed il tamoxifene, con una riduzione del 65-75% dei livelli plasmatici di uno dei metaboliti più attivi di tamoxifene, cioè l'endoxifene. In alcuni studi è stata riportata una ridotta efficacia del tamoxifene durante il concomitante uso di alcuni antidepressivi SSRI. Dal momento che non si può escludere una riduzione dell'effetto del tamoxifene, ogni qual volta è possibile deve essere evitata la concomitante somministrazione di potenti inibitori del citocromo CYP2D6 (fluoxetina inclusa) (vedere paragrafo 4.4).

Alcol: Nei test abituali, la fluoxetina non determina un aumento dei livelli di alcolemia né potenzia gli effetti dell'alcol. Tuttavia, l'associazione del trattamento con SSRI ed alcol non è consigliabile.

IMAO-Tipo A inclusi linezolid e metiltioninio cloruro (blu di metilene): Rischio di sindrome serotoninergica con diarrea, tachicardia, sudorazione, tremore, confusione e coma. Se l'uso di questi principi attivi in associazione con fluoxetina non può essere evitato, deve essere attuato uno stretto monitoraggio clinico ed i medicinali in associazione devono essere somministrati alle dosi più basse raccomandate (vedere paragrafo 4.4).

Mequitazina: Il rischio di eventi avversi alla mequitazina (così come il prolungamento dell'intervallo QT) possono risultare aumentati a seguito di una inibizione del suo metabolismo da parte della fluoxetina.

Associazioni che richiedono attenzione

Fenitoina: Quando viene associata con fluoxetina sono state osservate alterazioni dei livelli ematici. In alcuni casi si sono verificate manifestazioni di tossicità. Si raccomanda 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)]: Quando gli SSRI sono stati somministrati in associazione a farmaci aventi anche un effetto serotoninergico ci sono state segnalazioni di una lieve sindrome serotoninergica. Pertanto, il contemporaneo impiego di fluoxetina con questi farmaci deve essere effettuato con cautela, attuando un monitoraggio clinico più mirato e più frequente (vedere paragrafo 4.4).

Prolungamento dell'intervallo QT: Non sono stati effettuati studi di farmacocinetica e farmacodinamica tra fluoxetina ed altri medicinali che causano un prolungamento dell'intervallo QT. Non si può escludere un effetto additivo tra fluoxetina e questi medicinali. Pertanto, la contemporanea somministrazione di fluoxetina con medicinali che determinano un prolungamento dell'intervallo QT, come gli antiaritmici di classe IA e III, gli antipsicotici (ad es. i derivati fenotiazinici, pimozide, aloperidolo), gli antidepressivi triciclici, alcuni agenti antibatterici (ad es. sparfloxacin, moxifloxacin, eritromicina IV, pentamidina), il trattamento contro la malaria e in particolare alofantrina, alcuni antistaminici (astemizolo, mizolastina), deve essere effettuata con cautela (vedere paragrafi 4.4, 4.8 e 4.9).

Farmaci che agiscono sull'emostasi (anticoagulanti orali, qualunque sia il loro meccanismo, antiaggreganti piastrinici, inclusi aspirina e FANS): rischio di aumentato sanguinamento. Con gli anticoagulanti orali deve essere effettuato un monitoraggio clinico ed un più frequente monitoraggio dell'INR. Può essere opportuno un aggiustamento della dose durante il trattamento con fluoxetina e dopo la sua sospensione (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).

Ciproptadina: Ci sono segnalazioni di casi individuali di una ridotta attività antidepressiva di fluoxetina quando viene usata in associazione con ciproptadina.

Farmaci che causano iposodiemia: L'iposodiemia è un effetto indesiderato di fluoxetina. L'uso contemporaneo con altri agenti associati a iposodiemia (ad es. diuretici, desmopressina, carbamazepina e oxcarbazepina) può portare ad un aumento del rischio (vedere paragrafo 4.8).

Farmaci che abbassano la soglia epilettogena: Le convulsioni costituiscono un effetto indesiderato di fluoxetina. L'uso contemporaneo con altri agenti che possono abbassare la soglia epilettogena (ad es. antidepressivi triciclici, altri SSRI, fenotiazine, butirrofenoni, meflochina, cloroquina, bupropione, tramadolo) può portare ad un aumento del rischio.

Altri farmaci metabolizzati dal CYP2D6: Fluoxetina è un potente inibitore dell'enzima CYP2D6, quindi una terapia concomitante con farmaci metabolizzati da questo stesso sistema enzimatico può portare ad interazioni farmacologiche, soprattutto nel caso di farmaci che hanno un basso indice terapeutico (così come flecainide, propafenone e nebulololo) e di farmaci che sono titolati, ma anche con atomoxetina, carbamazepina, antidepressivi triciclici e risperidone. La terapia con questi farmaci deve essere iniziata o aggiustata alla dose più bassa dei rispettivi intervalli terapeutici. Questo può valere 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 con l'uso di fluoxetina durante il primo trimestre di gravidanza. Il meccanismo è sconosciuto. Nel complesso i dati suggeriscono che il rischio di avere un neonato con un difetto cardiovascolare conseguente all'esposizione materna alla fluoxetina è nell'ordine di 2/100 rispetto ad un tasso atteso per tali difetti di circa l'1/100 nella popolazione generale.

Dati epidemiologici hanno suggerito che l'uso di farmaci SSRI in gravidanza, in particolare nell'ultimo periodo della gravidanza, può aumentare il rischio di ipertensione polmonare persistente nel neonato (PPHN). Il rischio osservato è stato circa di 5 casi su 1.000 gravidanze. Nella popolazione generale si verificano da 1 a 2 casi di PPHN su 1.000 gravidanze.

Fluoxetina non deve essere usata in gravidanza salvo nel caso in cui la condizione clinica della donna richieda il trattamento con fluoxetina e giustifichi il potenziale rischio per il feto. L'interruzione brusca della terapia deve essere evitata durante la gravidanza (vedere paragrafo 4.2 "Posologia e modo di somministrazione"). Se la fluoxetina viene utilizzata durante la gravidanza, deve essere usata cautela soprattutto nelle ultime fasi di gravidanza o subito prima dell'inizio del travaglio di parto poiché nei neonati sono stati riportati alcuni altri 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 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

Prozac non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli o di usare 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

e. Sommario 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 con il trattamento continuato e generalmente non portano ad una interruzione della terapia.

f. Tabella riassuntiva delle reazioni avverse

La sottostante tabella riporta le reazioni avverse osservate nelle popolazioni adulta e pediatrica con il trattamento con fluoxetina. Alcune di queste reazioni avverse sono comuni a quelle osservate con altri SSRI.

Le seguenti frequenze sono state calcolate nel corso di studi clinici (n = 9297) ed a seguito di segnalazioni spontanee.

Valutazione della frequenza: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$ e $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$ e $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$ e $< 1/1.000$).

Molto comune	Comune	Non comune	Raro
<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 ¹		Iposodiemia
<i>Disturbi psichiatrici</i>			
Insomnia ²	Ansia Nervosismo Irrequietezza Tensione Diminuzione della libido ³ Disturbi del sonno Sogni anormali ⁴	Depersonalizzazione Umore elevato Umore euforico Pensiero anormale Orgasmo anormale ⁵ Bruxismo Ideazioni e comportamento suicidario ⁶	Ipomania Mania Allucinazioni Agitazione Attacchi di panico Stato confusionale Disfemia Aggressività
<i>Patologie del sistema nervoso</i>			
Cefalea	Alterazione dell'attenzione Capogiro Disgeusia Letargia Sonnolenza ⁷ Tremore	Iperattività psicomotoria Discinesia Atassia Disturbo dell'equilibrio Mioclono Riduzione della memoria	Convulsioni Acetasia Sindrome bucco-linguale Sindrome serotoninergica
<i>Patologie dell'occhio</i>			
	Visione offuscata	Midriasi	
<i>Patologie dell'orecchio e del labirinto</i>			
		Tinnito	
<i>Patologie cardiache</i>			
	Palpitazioni Prolungamento dell'intervallo QT all'ECG (QTcF \geq 450msec) ⁸		Aritmia ventricolare comprendente la torsione di punta
<i>Patologie vascolari</i>			
	Rossore ⁹	Ipotensione	Vasculite Vasodilatazione
<i>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</i>			
	Sbadiglio	Dispnea Epistassi	Faringite Eventi polmonari (processi infiammatori di istopatologia variabile e/o fibrosi) ¹⁰
<i>Patologie gastrointestinali</i>			
Diarrea Nausea	Vomito Dispepsia Bocca secca	Disfagia Emorragia gastrointestinale ¹¹	Dolore esofageo
<i>Patologie epatobiliari</i>			
			Epatite idiosincrasica

Molto comune	Comune	Non comune	Raro
<i>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</i>			
	Eruzione cutanea ¹² Orticaria Prurito Iperidrosi	Alopecia Aumentata tendenza a sviluppare lividi Sudorazione fredda	Edema angioneurotico Ecchimosi Reazioni 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>			
	Frequente bisogno di urinare ¹³	Disuria	Ritenzione urinaria Disturbo della minzione
<i>Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella</i>			
	Sanguinamento a carico dell'apparato riproduttivo femminile ¹⁴ Disfunzione erettile Disturbo dell'eiaculazione ¹⁵	Disfunzione di natura sessuale ¹⁶	Galattorrea Iperprolattinemia Priapismo
<i>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</i>			
Affaticamento ¹⁷	Sentirsi nervoso Brividi	Malessere Sentirsi strano Sensazione di freddo Sensazione di caldo	Emorragia della mucosa
<i>Esami diagnostici</i>			
	Riduzione di peso	Aumento delle transaminasi Aumento delle gamma-glutamilttransferasi	

¹ Inclusa l'anoressia.

² Inclusi il precoce risveglio mattutino, l'insonnia iniziale e l'insonnia centrale.

³ Inclusa la perdita della libido.

⁴ Inclusi gli incubi.

⁵ Inclusa l'anorgasmia.

⁶ Inclusi il suicidio completato, la depressione suicidaria, l'autolesionismo intenzionale, l'ideazione autolesiva, il comportamento suicidario, l'ideazione suicidaria, il tentativo di suicidio, i pensieri morbosi, un comportamento autolesivo. Questi sintomi possono essere dovuti alla malattia di base.

⁷ Inclusi l'ipersonnia e la sedazione.

⁸ In base a misurazioni dell'ECG nel corso di studi clinici.

⁹ Inclusa la vampata di calore.

¹⁰ Inclusi l'atelettasia, la polmonite interstiziale, la polmonite.

¹¹ Inclusi più frequentemente il sanguinamento gengivale, l'ematemesi, l'ematochezia, l'emorragia rettale, la diarrea emorragica, la melena e l'ulcera gastrica emorragica.

¹² Inclusi l'eritema, l'eruzione esfoliativa, l'eruzione da calore, l'esantema eritematoso, l'esantema follicolare, l'eruzione cutanea generalizzata, l'esantema maculare, l'esantema maculo-papulare, l'esantema morbilliforme, l'esantema papulare, l'esantema pruriginoso, l'esantema vescicolare, l'eruzione cutanea con eritema ombelicale.

¹³ Inclusa la pollachiuria.

¹⁴ Incluse l'emorragia della cervice, la disfunzione uterina, il sanguinamento uterino, l'emorragia genitale, la menometrorragia, la menorragia, la metrorragia, la polimenorrea, l'emorragia post-menopausale, l'emorragia uterina e l'emorragia vaginale.

¹⁵ Incluse la mancata eiaculazione, disfunzione dell'eiaculazione, l'eiaculazione precoce, l'eiaculazione ritardata e l'eiaculazione retrograda.

¹⁶ Persiste occasionalmente dopo la sospensione del trattamento.

¹⁷ Inclusa l'astenia.

c. Descrizione di reazioni avverse selezionate

Suicidio/pensieri suicidari o peggioramento del quadro clinico: Casi di ideazione suicidaria e comportamento suicidario sono stati riportati durante terapia con fluoxetina o nelle fasi precoci dopo la sospensione del trattamento (vedere paragrafo 4.4).

Fratture ossee: Studi epidemiologici, condotti principalmente su pazienti di 50 anni di età e più anziani, mostrano un aumentato rischio di fratture ossee nei pazienti trattati con SSRI e antidepressivi triciclici (TCA). Il meccanismo che determina questo rischio non è noto.

Sintomi da sospensione 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 capogiro, disturbi del sensorio (compresa la parestesia), disturbi del sonno (compreso 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 Prozac non è più necessario (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

d. Popolazione pediatrica (vedere paragrafi 4.4 e 5.1)

Reazioni avverse che sono state osservate specificamente o con una diversa frequenza in questa popolazione di pazienti vengono di seguito riportate. Le frequenze di questi eventi sono basate su esposizioni (n = 610) durante uno studio clinico pediatrico.

In studi clinici pediatrici, i comportamenti correlati al suicidio (tentativo di suicidio e pensieri suicidari), atteggiamento ostile (gli eventi riportati sono stati: ira, irritabilità, aggressività, agitazione, sindrome da attivazione), reazioni maniacali, incluse mania e ipomania (nessun precedente episodio riportato in questi pazienti) ed epistassi, sono stati riportati comunemente e sono stati osservati più frequentemente nei bambini e negli 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 associato anche con una diminuzione dei livelli 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).

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.

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 il ritmo nodale e l'aritmia ventricolare) o alterazioni all'ECG indicative di un prolungamento del QTc all'arresto cardiaco (comprendente 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. Si raccomanda di tenere sotto

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

Trattamento

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. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina, codice ATC: N06A B03.

Meccanismo d'azione

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 α_1 -, gli α_2 - ed i β -adrenergici; i serotoninergici; i dopaminergici; i recettori dell'istamina di tipo 1 (H_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. PROZAC ha dimostrato di essere significativamente più efficace del placebo, come risulta dalla Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D). Rispetto al placebo, in questi studi PROZAC 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 raccomandate. Tuttavia, l'esperienza clinica dimostra che la titolazione può 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 è stato osservato con 20 mg al giorno, ma dosi più elevate (40 o 60 mg al giorno) hanno dimostrato 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, il vomito e le condotte di eliminazione. Tuttavia, per quanto concerne l'efficacia nel lungo termine non è possibile trarre una conclusione.

Disturbo Disforico Pre-Mestruale: Due studi clinici controllati con placebo sono stati condotti in pazienti che rispondevano ai criteri diagnostici per il Disturbo Disforico Pre-Mestruale, come riportati nel DSM-IV. I pazienti sono stati 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 sono stati esclusi. Nel primo studio con dosaggio continuo di 20 mg al giorno per 6 cicli mestruali, il

miglioramento è stato 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 è stato 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: 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, PROZAC 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 pediatriche trattate 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 1,8 anni, nei pazienti pediatriche trattate 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.

Biotrasformazione

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.

Particolari popolazioni

- **Anziani:** I parametri farmacocinetici 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.
- **Alterazione della funzionalità 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.
- **Alterazione della funzionalità 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.

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 risultata teratogena 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 fluoxetina 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

Acido benzoico
Saccarosio
Glicerina
Aroma di menta [(contenente 0,23% di etanolo (alcool))]
Acqua depurata

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

2 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.
Conservare nel flacone originario per proteggere dalla luce.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconi di vetro ambrato da 60 mL, 70 mL o 140 mL di soluzione orale.
La confezione può includere uno dei seguenti dispositivi per la misurazione e il dosaggio:

- un bicchierino dosatore, con una graduazione a 5 mL
- una siringa di capacità 5 mL, con graduazioni per misurare 1,25 – 2,5 – 3,75 e 5 mL
- una siringa di capacità 5 mL, con graduazioni per misurare 5, 10, 15 e 20 mg
- un doppio cucchiaino con il cucchiaino più piccolo contrassegnato con un livello di riempimento pari a 2,5 mL ed un cucchiaino più grande contrassegnato con un livello di riempimento pari a 5 mL.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

ELI LILLY ITALIA S.p.A.
Via Gramsci, 731/733 - 50019 Sesto Fiorentino (FI)

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Prozac 20 mg/5 ml soluzione orale: AIC N. 025970029

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima Autorizzazione: 31.10.1994

Data del rinnovo più recente: 01.04.2013

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'AIFA (Agenzia Italiana del Farmaco) www.aifa.gov.it

Agenzia Italiana del Farmaco