RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Fluoxetina ratiopharm 20 mg compresse solubili

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa solubile contiene 20 mg di fluoxetina.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse solubili.

Compresse di colore bianco, di forma rotonda e con linea di incisione, del diametro di 10,5 mm.

La compressa può essere divisa in due dosi uguali.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Adulti
- Episodi di depressione maggiore.
- Disturbo ossessivo-compulsivo.
- Bulimia nervosa: Fluoxetina ratiopharm è indicata in associazione alla psicoterapia per la riduzione dell'alimentazione compulsiva e la conseguente eliminazione di cibo.

Bambini e adolescenti a partire dagli 8 anni di età
- Episodi di depressione maggiore di grado da moderato a grave, se la depressione non risponde alla psicoterapia dopo 4-6 sedute. Il trattamento con antidepressivi deve essere proposto a un bambino o ad un giovane con depressione da moderata a grave solo in associazione ad una psicoterapia concomitante.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Adulti
Episodi di depressione maggiore
Adulti e anziani: La dose raccomandata è 20 mg al giorno. Il dosaggio deve essere rivisto e corretto, se necessario, entro 3 o 4 settimane dall'inizio della terapia ed in seguito, a seconda delle esigenze cliniche. Sebbene sussista un rischio potenziale di aumento degli effetti indesiderati a dosi maggiori, in alcuni pazienti con risposta terapeutica insufficiente ai 20 mg, la dose può essere aumentata gradualmente, fino ad un massimo di 60 mg (vedere paragrafo 5.1). Gli aggiustamenti del dosaggio devono essere effettuati con attenzione e su base individuale, per mantenere il paziente alla più bassa dose efficace.
I pazienti con depressione devono essere trattati per un periodo di tempo di almeno 6 mesi, per essere certi che siano privi di sintomatologia.

Disturbo ossessivo-compulsivo

Documento reso disponibile da AIFA il 28/07/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Adulti e anziani: La dose raccomandata è 20 mg al giorno. Sebbene ai dosaggi più alti vi possa essere un potenziale aumento di effetti indesiderati, un incremento graduale della dose, fino ad un massimo di 60 mg, può essere preso in considerazione dopo due settimane, in assenza di una risposta terapeutica alla dose di 20 mg.
Se entro 10 settimane non si osserva un miglioramento, il trattamento con fluoxetina deve essere riconsiderato. Se è stata ottenuta una buona risposta terapeutica, il trattamento può essere continuato ad un dosaggio adattato su base individuale. Anche se non esistono 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. Le 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 affiancare una contemporanea psicoterapia comportamentale.
Nel disturbo ossessivo-compulsivo non è stata dimostrata l'efficacia nel lungo termine (oltre le 24 settimane).

Bulimia nervosa
Adulti e anziani: la dose raccomandata è 60 mg/die. Nella bulimia nervosa non è stata dimostrata l'efficacia nel lungo termine (oltre i 3 mesi).

Tutte le indicazioni
La dose consigliata può essere aumentata o diminuita. Dosi superiori a 80 mg/die non sono state valutate sistematicamente.

Popolazione pediatrica - bambini e adolescenti a partire dagli 8 anni di età (episodi di depressione maggiore da moderati a gravi)
Il trattamento deve essere iniziato e monitorato sotto la supervisione di uno specialista. La dose iniziale è di 10 mg/die. Le variazioni del dosaggio devono essere effettuate con attenzione su base individuale, per mantenere il paziente alla dose minima efficace. Dopo una o due settimane, la dose può essere aumentata a 20 mg/die. L'esperienza clinica con dosi giornaliere superiori a 20 mg è minima. Sono disponibili solo dati limitati su trattamenti superiori alle 9 settimane.
Bambini con basso peso corporeo: A causa dei maggiori livelli plasmatici rilevabili nei bambini di peso corporeo inferiore, l'effetto terapeutico può essere raggiunto con dosi più basse (vedere paragrafo 5.2).
Nei pazienti pediatrici che rispondono al trattamento, la necessità di prolungare la terapia dopo 6 mesi deve essere rivista. Se non si ottengono benefici clinici entro 9 settimane, il trattamento deve essere riconsiderato.

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

Compromissione epatica

Deve essere presa in considerazione una dose più bassa o meno frequente (per es. 20 mg a giorni alterni) nei pazienti con compromissione epatica (vedere paragrafo 5.2), o nei pazienti in cui vi è la possibilità di una interazione tra fluoxetina e medicinali assunti in concomitanza (vedere paragrafo 4.5).

Sintomi da sospensione osservati in seguito ad interruzione del trattamento con fluoxetina
La brusca interruzione della terapia deve essere evitata. L'interruzione del trattamento con fluoxetina deve avvenire riducendo gradualmente la dose in un arco di tempo di almeno una o due settimane, al fine di ridurre il rischio di comparsa di reazioni da sospensione (vedere paragrafi 4.4 e 4.8). In caso di comparsa di sintomi intollerabili a seguito della riduzione della dose o dell'interruzione della terapia, può essere presa in considerazione la possibilità di riprendere il trattamento con la dose precedentemente prescritta. Successivamente, il medico potrà continuare a diminuire la dose, ma in modo più graduale.

Modo di somministrazione

Somministrazione per via orale.

Documento reso disponibile da AIFA il 28/07/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

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

Si consiglia l'assunzione di una o di mezza compressa solubile, da ingerire intera con un po' d'acqua o da sciogliere in mezzo/un bicchiere d'acqua. La sospensione ottenuta viene ingerita immediatamente e completamente.

Quando la somministrazione viene interrotta, le sostanze attive persistono nell'organismo per settimane. Ciò deve essere tenuto presente quando si inizia o si interrompe un trattamento.

4.3 Controindicazioni

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

Fluoxetina è controindicata in associazione con inibitori irreversibili delle monoammino ossidasi (ad es. iproniazide), non selettivo (vedere sezione 4.4 e 4.5).

Fluoxetina è controindicata in associazione con metoprololo usato nell' insufficienza cardiaca (vedere sezione 4.5)

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Popolazione pediatrica - bambini e adolescenti di età inferiore a 18 anni
Comportamenti correlati al suicidio (tentativi di suicidio e ideazione suicidaria) e ostilità (prevalentemente aggressività, comportamento di opposizione, collera) sono stati osservati con maggiore frequenza negli studi clinici effettuati su bambini e adolescenti trattati con antidepressivi rispetto a quelli trattati con placebo. La fluoxetina nei bambini e negli adolescenti di età compresa tra 8 e 18 anni deve essere utilizzata solo per il trattamento degli episodi di depressione maggiore da moderati a gravi, e non per altre indicazioni. Qualora, in base ad esigenze cliniche, dovesse essere presa la decisione di effettuare il trattamento, il paziente deve essere sorvegliato attentamente per la possibile comparsa di sintomi suicidari. Inoltre, sono disponibili solo dati limitati sulla sicurezza a lungo termine nei bambini e negli adolescenti per quanto riguarda 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 diminuzione dell'altezza e dell'aumento di peso (vedere paragrafo 4.8). Non è stato stabilito se vi sia un effetto sul conseguimento dell'altezza normale dell'adulto. Non può essere esclusa la possibilità di un ritardo nella pubertà (vedere paragrafi 5.3 e 4.8). Pertanto, la crescita e lo sviluppo puberale (altezza, peso e stadiazione secondo TANNER) devono essere monitorati durante e dopo il trattamento con fluoxetina. Se questi parametri risultassero rallentati, si deve richiedere una valutazione pediatrica.
In studi clinici pediatrici sono state osservate frequentemente mania ed ipomania (vedere paragrafo 4.8). Si raccomanda perciò un controllo regolare per la possibile comparsa di mania/ipomania. La 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 bambino/giovane e/o i loro genitori.

Suicidio/ideazioni suicidarie o peggioramento clinico
La depressione è associata ad un aumento del rischio di ideazione suicidaria, pensieri auto-lesivi, suicidio (eventi correlati al suicidio). Questo rischio persiste fino a quando non si ottiene una significativa remissione dei sintomi. Dato che un miglioramento può non verificarsi durante le prime settimane o più di trattamento, i pazienti devono essere controllati attentamente fino alla comparsa di un miglioramento. È clinicamente noto che il rischio di suicidio può aumentare nelle fasi iniziali della guarigione.
Altre condizioni psichiatriche per le quali la fluoxetina è prescritta possono anche essere associate a un più alto rischio di atti correlati al suicidio. Inoltre, queste condizioni possono essere associate con disturbi depressivi maggiori. Le stesse precauzioni adottate quando vengono trattati pazienti con disturbi depressivi maggiori devono, quindi, essere prese anche quando vengono trattati pazienti con altri disturbi psichiatrici.
I pazienti con storia di eventi correlati al suicidio, o coloro che mostrano un grado significativo di ideazione suicidaria prima dell'inizio del trattamento, sono maggiormente a rischio di pensieri o tentativi di suicidio, e devono perciò essere attentamente monitorati durante il trattamento. Uno studio di meta-analisi condotto sulla base di studi clinici controllati verso placebo con l'uso di farmaci antidepressivi in pazienti adulti con disturbi psichiatrici, ha mostrato un aumento del rischio di comportamento suicida con gli antidepressivi

Documento reso disponibile da AIFA il 28/07/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

rispetto al placebo nei pazienti di età inferiore ai 25 anni. Una stretta supervisione dei pazienti, in particolare di quelli ad alto rischio è necessaria specialmente nelle fasi iniziali della terapia e in seguito a variazioni dei dosaggi. I pazienti (e chi li accudisce) devono essere allertati in merito alla necessità di monitorare qualsiasi peggioramento del quadro clinico, comportamento o pensiero suicida o cambiamenti inusuali del comportamento, riferendo immediatamente al medico l'eventuale comparsa di questi sintomi.

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). Ciproeptadina 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 eventi simili alla sindrome neurolettica maligna
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 Ltriptofano) 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. Gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI)/inibitori della ricaptazione della serotonina-norepinefrina (SNRI) possono aumentare il rischio di emorragia postpartum (vedere paragrafi 4.6 e 4.8). Nei pazienti che assumono SSRI si raccomanda cautela, specialmente durante l'uso contemporaneo con

Documento reso disponibile da AIFA il 28/07/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

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 (ECT)
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 allo sviluppo di acatisia, caratterizzata da una irrequietezza soggettivamente spiacevole o penosa e dal bisogno di muoversi, spesso accompagnato da una incapacità a stare seduto o immobile. Ciò 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 in seguito ad interruzione del trattamento con SSRI
La comparsa di sintomi da sospensione a seguito di interruzione del trattamento è comune, specie se l'interruzione della terapia avviene in modo brusco (vedere paragrafo 4.8). Negli studi clinici gli eventi avversi osservati dopo l'interruzione del trattamento si sono verificati in circa il 60% dei pazienti, sia in quelli trattati con fluoxetina che nel gruppo di controllo trattato con placebo. Di questi eventi avversi, il 17% nel gruppo trattato con fluoxetina ed il 12% nel gruppo trattato con placebo erano di natura grave.

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 28/07/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Il rischio di comparsa di sintomi da sospensione può dipendere da diversi fattori, compresa la durata e la dose della terapia e la velocità di riduzione della dose. Le reazioni più comunemente riportate sono state vertigini, disturbi del sensorio (compresa la parestesia), disturbi del sonno (compresi insonnia e sogni vividi), astenia, agitazione o ansia, nausea e/o vomito, tremore e cefalea. Generalmente, questi sintomi sono di intensità variabile da lieve a moderata, tuttavia, in alcuni pazienti, l'intensità può essere grave. Abitualmente questi sintomi si manifestano entro i primi giorni dalla sospensione del trattamento. In genere tali sintomi sono auto-limitanti, e di solito si risolvono entro 2 settimane, sebbene in alcuni individui possano durare più a lungo (2-3 mesi o più). Si consiglia, pertanto, di ridurre gradualmente la dose di fluoxetina quando si sospende il trattamento, nell'arco di un periodo di almeno una o due settimane, in base alle necessità del paziente (vedere "Sintomi da sospensione in seguito ad interruzione del trattamento con fluoxetina", paragrafo 4.2).

Midriasi
In associazione all'uso di fluoxetina è stata riportata midriasi; pertanto, si raccomanda cautela nella prescrizione di fluoxetina a pazienti con aumentata pressione intraoculare o nei pazienti 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/SNRI.

Eccipienti
Sodio
Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compressa, cioè è essenzialmente "senza sodio".

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Emivita
Deve essere tenuta presente la lunga emivita di eliminazione sia di fluoxetina che di norfluoxetina (vedere paragrafo 5.2) quando si devono prendere in considerazione le interazioni farmacologiche di tipo farmacodinamico o farmacocinetico (per es. in caso di cambiamento da fluoxetina ad altri antidepressivi).

Associazioni controindicate

Inibitore irreversibile, non selettivo della monoamino ossidasi (ad es, iproniazide)
Alcuni casi di reazioni gravi e talvolta fatali sono stati riportati in pazienti che assumevano un inibitore selettivo della ricaptazione della serotonina (SSRI) in combinazione con un inibitore irreversibile, non selettivo della monoammino ossidasi (IMAO). Questi casi si sono presentati con caratteristiche simili alla sindrome serotoninergica (che possono assomigliare ed essere diagnosticati come sindrome maligna da neurolettici). La ciproeptadina o il dantrolene possono essere di beneficio ai pazienti che presentano tali reazioni. I sintomi di un'interazione farmacologica con un IMAO comprendono: ipertermia, rigidità, mioclono, instabilità del sistema nervoso autonomo con possibili fluttuazioni rapide dei segni vitali, modificazioni dello stato mentale che comprendono confusione, irritabilità ed estrema agitazione fino al delirio ed al coma.
Pertanto la fluoxetina è controindicata in combinazione con un IMAO irreversibile, non selettivo (vedere sezione 4.3).
Poiché l'effetto di quest'ultimo dura 2 settimane, il trattamento con fluoxetina deve essere iniziato solo 2 settimane dopo l'interruzione di un IMAO irreversibile non selettivo.
Allo stesso modo, devono trascorrere almeno 5 settimane dopo la sospensione del trattamento con fluoxetina prima dell'inizio della terapia con un IMAO.

Metoprololo usato in caso di insufficienza cardiaca
Il rischio di eventi avversi correlati al metoprololo inclusa eccessiva bradicardia, può essere aumentato a causa di una inibizione del suo metabolismo da parte della fluoxetina (vedere paragrafo 4.3).

Associazioni non raccomandate

Documento reso disponibile da AIFA il 28/07/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

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

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

IMAO-A compreso linezolid e cloruro di metiltioninio (blu di metilene)
Gli eventi avversi correlati alla sindrome serotoninergica comprendono diarrea, tachicardia, sudorazione, tremore, confusione o coma. Se l'uso concomitante di queste sostanze attive con fluoxetina non può essere evitato, deve essere effettuato uno stretto monitoraggio clinico e gli agenti concomitanti devono essere iniziati alle dosi più basso raccomandate (vedere sezione 4.4).

Mequitazina
Il rischio di eventi avversi correlati alla mequitazina (come il prolungamento del QT) possono essere aumentati a causa di una inibizione del suo metabolismo da parte fluoxetina.

Associazioni che richiedono cautela

Fenitoina
Sono state osservate alterazioni dei livelli ematici in associazione con fluoxetina. In alcuni casi si sono verificate manifestazioni di tossicità. Si consiglia pertanto di somministrare il farmaco concomitante secondo schemi terapeutici conservativi e di monitorare attentamente le condizioni cliniche del paziente.

Farmaci serotoninergici (litio, tramadolo, buprenorfina, triptani, triptofano, selegilina (MAOI-B), erba di San Giovanni (Hypericum perforatum))
Sono stati segnalati casi di sindrome serotoninergica lieve quando gli SSRI sono stati dati con farmaci aventi anche un effetto serotoninergico. Pertanto, l'uso concomitante di fluoxetina con questi farmaci deve essere fatto con cautela, effettuando un monitoraggio accurato e frequente (vedere paragrafo 4.4).

Prolungamento dell'intervallo QT
Non sono stati eseguiti studi farmacocinetici e farmacodinamici tra la fluoxetina e altri medicinali che prolungano l'intervallo QT. Non è possibile escludere un effetto additivo della fluoxetina e di questi medicinali. Pertanto, la somministrazione concomitante di fluoxetina con medicinali che prolungano l'intervallo QT, quali antiaritmici di classe IA e III, antipsicotici (per es. derivati fenotiazinici, pimozide, aloperidolo), antidepressivi triciclici, alcuni agenti antimicrobici (per es. sparfloxacina, moxifloxacina, eritromicina IV, pentamidina), trattamenti antimalarici, in particolare alofantrina, alcuni antistaminici (astemizolo, mizolastina), deve essere effettuata con cautela (vedere paragrafo 4.4, 4.8 e 4.9).

Farmaci che influenzano l'emostasi (anticoagulanti orali, indipendentemente dal loro meccanismo; antiaggreganti piastrinici compreso l'acido acetilsalicilico e FANS)
Rischio di aumento di episodi emorragici. Deve essere effettuato con anticoagulanti orali un monitoraggio clinico e più frequente dell'indice INR. Potrebbe essere indicato un aggiustamento della dose durante il trattamento con fluoxetina e dopo la sua interruzione (vedere paragrafo 4.4 e 4.8).

Ciproeptadina
Sono stati segnalati casi individuali di ridotta attività antidepressiva della fluoxetina quando usata in combinazione con ciproeptadina

Farmaci che inducono iponatriemia

Documento reso disponibile da AIFA il 28/07/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

L’iponatriemia è un effetto indesiderato di fluoxetina. L’uso in combinazione con altri agenti associati ad iponatriemia (ad es. diuretici, desmopressina, carbamazepina e oxacarbazepina) può portare ad un aumento del rischio (vedere paragrafo 4.8).

Farmaci che abbassano la soglia epilettogena
Le crisi epilettiche sono un effetto indesiderato di fluoxetina. L'uso in combinazione con altri agenti che possono abbassare la soglia convulsiva (per esempio, TCA, altri SSRI, fenotiazine, butirrofenoni, meflochina, clorochina, bupropione, tramadolo) può portare ad un aumento del rischio.

Altri medicinali metabolizzati dal CYP2D6
La fluoxetina è un potente inibitore del CYP2D6, pertanto una terapia concomitante con farmaci ugualmente metabolizzati da questo sistema enzimatico può portare ad interazioni farmacologiche, in particolare quelli che hanno un ristretto indice terapeutico (come flecainide, propafenone e nebivololo) e quelli che sono titolati, ma anche con atomoxetina, carbamazepina, antidepressivi triciclici e risperidone. La terapia con questi farmaci deve iniziare o deve essere adattata al valore più basso del range di dose. Ciò può essere attuato anche se la fluoxetina è stata assunta nelle 5 settimane precedenti.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza
Alcuni studi epidemiologici indicano un aumentato rischio di difetti cardiovascolari associati all’uso di fluoxetina durante il primo trimestre di gravidanza. Il meccanismo non è noto. In generale, i dati indicano che il rischio di avere un bambino con un difetto cardiovascolare a seguito di esposizione materna alla fluoxetina è nell’ordine di 2/100 rispetto al tasso atteso per tali difetti nella popolazione generale pari a circa 1/100.
I dati epidemiologici hanno indicato che l’uso di SSRI in gravidanza, particolarmente nell’ultima fase della gestazione, può aumentare il rischio di ipertensione polmonare persistente del neonato (PPHN). L’entità del rischio osservato è pari a circa 5 casi su 1000 gravidanze. Nella popolazione generale si verificano 1 - 2 casi di PPHN su 1000 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, specialmente nelle ultime fasi della gestazione o subito prima dell’inizio del travaglio di parto, poiché nei neonati sono stati riportati i seguenti effetti: irritabilità, tremore, ipotonia, pianto persistente, difficoltà a succhiare o a dormire. Questi sintomi possono indicare sia effetti serotoninergici sia una sindrome da sospensione. Il momento di insorgenza e la durata di questi sintomi possono essere correlati alla lunga emivita della fluoxetina (4-6 giorni) e del suo metabolita attivo, norfluoxetina (4-16 giorni). I dati osservazionali individuano un rischio aumentato (inferiore a 2 volte) di emorragia postpartum in seguito a esposizione a SSRI/SNRI nel mese precedente il parto (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).

Allattamento
È noto che la fluoxetina ed il suo metabolita attivo norfluoxetina vengono escreti nel latte materno umano. Sono stati riportati eventi avversi 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 questo viene continuato, deve essere prescritta la dose minima efficace di fluoxetina.

Fertilità
I dati sugli animali non hanno dimostrato che fluoxetina può influire sulla qualità dello sperma (vedere sezione 5.3). Nell’uomo, segnalazioni provenienti da pazienti trattati con SSRI hanno dimostrato che l’effetto sulla qualità dello sperma è reversibile. Finora non è stato osservato impatto sulla fertilità.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull’uso di macchinari

Fluoxetina non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Sebbene la fluoxetina abbia dimostrato di non interferire con la prestazione psicomotoria nei volontari sani, qualsiasi farmaco psicoattivo può pregiudicare la capacità di giudizio o le abilità professionali. I pazienti

Documento reso disponibile da AIFA il 28/07/2023
Esula dalla competenza dell’AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all’AIC dei medicinali e, pertanto, l’Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

devono pertanto essere avvertiti di evitare di guidare autoveicoli o di utilizzare macchinari pericolosi finché non siano ragionevolmente sicuri che il farmaco non interferisca sfavorevolmente sulle loro prestazioni.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza
Le reazioni avverse più comunemente riportate nei pazienti trattati con fluoxetina sono state cefalea, nausea, insonnia, affaticamento e diarrea. Gli effetti indesiderati possono diminuire di intensità e frequenza proseguendo il trattamento, e generalmente non comportano l'interruzione della terapia.

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

Le seguenti frequenze sono state calcolate a partire dai dati degli studi clinici negli adulti (n = 9297) e provenienti segnalazioni spontanee. Stima della frequenza: Molto comune (≥ 1/10), comune (≥ 1/100, <1/10), non comune (≥ 1/1.000, <1/100), raro (≥ 1/10.000, <1/1,000), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Molto Comune	Comune	Non comune	Raro	Non nota
Patologie del sistema emolinfopoietico				
			Trombocitopenia Neutropenia Leucopenia	
Disturbi del sistema immunitario				
			Reazione anafilattica Malattia da siero	
Patologie endocrine				
			Secrezione inappropriata dell'ormone antidiuretico	
Disturbi del metabolismo e della nutrizione				
	Diminuzione dell'appetito[1]		Iponatriemia	
Disturbi psichiatrici				
Insonnia[2]	Ansia Nervosismo Irrequietezza Tensione Diminuzione della libido[3] Disturbi del sonno Sogni anomali[4]	Depersonalizzazione Umore "alto" Umore euforico Pensieri anomali Orgasmo anomalo[5] Bruxismo Ideazione e comportamento suicidari[14]	Ipomania Mania Allucinazioni Agitazione Attacchi di panico Confusione Disfemia Aggressività	
Patologie del sistema nervoso				
Cefalea	Disturbo dell'attenzione Capogiri Disgeusia Letargia Sonnolenza[7] Tremore	Iperattività psicomotoria Discinesia Atassia Disturbo dell'equilibrio Mioclono Compromissione della memoria	Convulsioni Acatisia Sindrome buccoglossale Sindrome serotoninergica	
Patologie dell'occhio				
	Visione offuscata	Midriasi		
Patologie dell'orecchio e del labirinto				
		Tinnito		
Patologie cardiache				
	Palpitazioni, Prolungamento del		Aritmia ventricolare incluso torsione di punta	

Documento reso disponibile da AIFA il 28/07/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Molto Comune	Comune	Non comune	Raro	Non nota
	QT all'ECG (QTcF ≥450 msec)[8]			
Patologie vascolari				
	Arrossamento[9]	Ipotensione	Vasculite Vasodilatazione	
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche				
	Sbadigli	Dispnea Epistassi	Faringite Eventi polmonari (processi infiammatori di istopatologia variabile e/o fibrosi)[10]	
Patologie gastrointestinali				
Diarrea Nausea	Vomito Dispepsia Secchezza della bocca	Disfagia Emorragia gastrointestinale[11]	Dolore esofageo	
Patologie epatobiliari				
			Epatite idiosincrasica	
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo				
	Rash[12] Orticaria Prurito Iperidrosi	Alopecia Aumentata tendenza alla formazione di lividi Sudore freddo	Angioedema Ecchimosi Reazione di fotosensibilità Porpora Eritema multiforme[13] Sindrome di Stevens-Johnson Necrolisi epidermica tossica (Sindrome di Lyell)	
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo				
	Artralgia	Spasmi muscolari	Mialgia	
Patologie renali e urinarie				
	Frequente necessità di urinare[13]	Disuria	Ritenzione urinaria Disturbo della minzione	
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella				
	Sanguinamento ginecologico[14] Disfunzione erettile Disturbo della eiaculazione[15]	Disfunzione sessuale[16]	Galattorrea Iperprolattinemia Priapismo	Emorragia postpartum[18]
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione				
Affaticamento[17]	Stato di agitazione Brividi	Malessere Sensazione di anormalità Sensazione di freddo Sensazione di caldo	Emorragia a carico delle mucose	
Esami diagnostici				
	Perdita di peso	Aumento delle transaminasi Aumento della gamma-glutamiltransferasi		

1 Inclusa anoressia
2 Inclusi risvegli mattutini precoci, insonnia iniziale, insonnia centrale
3 Inclusi perdita della libido
4 Inclusa incubi

Documento reso disponibile da AIFA il 28/07/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

[5] Inclusa anorgasmia
[6] Incluse il suicidio completo, depressione suicida, autolesionismo intenzionale, ideazioni autolesive, comportamento suicidario, ideazione suicidaria, tentativo di suicidio, pensieri morbosi, autolesionismo. Questi sintomi possono essere dovuti alla malattia di base.
[7] Incluse ipersonnia, sedazione
[8] In base a misurazioni dell'ECG nel corso degli studi clinici
[9] Inclusa la vampata di calore
[10] Inclusa atelettasia, malattia polmonare interstiziale, polmonite
[11] Include molto di frequente sanguinamento gengivale, ematemesi, ematochezia, emorragia rettale, diarrea emorragica, melena ed emorragia dovuta a ulcera gastrica.
[12] Incluse eritema, rash esfoliativo, rash da calore, rash, rash eritematoso, rash follicolare, rash generalizzato, rash maculare, rash maculopapulare, rash morbilliforme, rash papulare, rash pruriginoso, rash vescicolare, rash eritematoso ombelicale
[13] Inclusa pollachiuria
[14] Inclusa emorragia a livello della cervice uterina, disfunzione uterina, sanguinamento uterino, emorragia genitale, menometrorragia, menorragia, metrorragia, polimenorrea, emorragia postmenopausale, emorragia uterina, emorragia vaginale
[15] Incluse mancata eiaculazione, disfunzione dell'eiaculazione, eiaculazione precoce, eiaculazione ritardata, eiaculazione retrograda.
[16] Occasionalmente persiste dopo sospensione del trattamento
[17] Inclusa astenia
[18] L'evento è stato riferito per la classe terapeutica di SSRI/SNRI (vedere paragrafi 4.4 e 4.6).

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Suicidio/pensieri suicidari o peggioramento clinico
Durante la terapia con fluoxetina o subito dopo l'interruzione del trattamento sono stati riportati casi di ideazione e comportamento suicidaro (vedere paragrafo 4.4).

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

Sintomi da sospensione osservati in seguito ad interruzione del trattamento con fluoxetina
L'interruzione del trattamento con fluoxetina porta comunemente alla comparsa di sintomi da sospensione. Le reazioni più frequentemente riportate sono vertigini, disturbi del sensorio (compresa la parestesia), disturbi del sonno (compresi insonnia e sogni vividi), astenia, agitazione o ansia, nausea e/or vomito, tremore e cefalea. Generalmente tali eventi sono di entità da lieve a moderata ed auto-limitanti, tuttavia in alcuni pazienti possono essere gravi e/o prolungati (vedere paragrafo 4.4). Si consiglia, pertanto, se il trattamento con fluoxetina non è più necessario, di effettuare una graduale interruzione della terapia, condotta tramite un decremento progressivo della dose (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Popolazione pediatrica (vedere paragrafi 4.4 e 5.1)
Le reazioni avverse che sono state osservate specificamente o con una frequenza diversa in questa popolazione, vengono descritte di seguito. Le frequenze per questi eventi si basano su studi clinici pediatrici esposizioni (n = 610).
In studi clinici pediatrici sono stati osservati più frequentemente comportamenti correlati al suicidio (tentativi di suicidio e pensieri suicidari), ostilità (gli eventi segnalati sono stati: rabbia, irritabilità, aggressività, agitazione, sindrome da attivazione), sono state comunemente riportate reazioni maniacali, incluse mania ed ipomania (questi pazienti non avevano precedentemente sofferto di tali episodi) e epistassi nei bambini e negli adolescenti trattati con antidepressivi rispetto a quelli che ricevevano placebo.

Nell'impiego clinico sono stati osservati anche casi isolati di ritardo della crescita (vedere anche paragrafo 5.1).
Negli studi clinici pediatrici il trattamento con fluoxetina è stato associato ad un decremento dei livelli ematici di fosfatasi alcalina. Nell'impiego clinico in pediatria sono stati riportati casi isolati di eventi avversi

Documento reso disponibile da AIFA il 28/07/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

potenzialmente indicanti un ritardo della 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: https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse.

4.9 Sovradosaggio

Sintomi
I casi di sovradosaggio di sola fluoxetina hanno generalmente un decorso lieve. I sintomi del sovradosaggio comprendono nausea, vomito, convulsioni, disfunzione cardiovascolare variabile dall'aritmia asintomatica (inclusi ritmo nodale e aritmie ventricolari) o modifiche dell'ECG indicative del prolungamento dell'intervallo QTc all'arresto cardiaco (inclusi casi molto rari di torsioni di punta), disfunzione polmonare e segni di alterazione del SNC variabili dall'eccitazione al coma. Gli esiti letali attribuiti al sovradosaggio di sola fluoxetina sono stati estremamente rari.

Gestione
Si raccomanda un monitoraggio cardiaco e dei segni vitali, oltre a misure generali sintomatiche e di supporto. Non si conoscono antidoti specifici.

È improbabile che trattamenti quali diuresi forzata, dialisi, emoperfusione e trasfusione di ricambio possano essere di qualche beneficio. Il carbone attivo, che può essere utilizzato in associazione con il sorbitolo, può risultare di efficacia pari o superiore a quella dell'emesi o della lavanda gastrica. Nel trattare casi di sovradosaggio bisogna prendere in considerazione la possibilità del coinvolgimento di più farmaci. Potrebbe essere necessario un periodo di tempo più lungo per una stretta osservazione medica nei pazienti che hanno assunto quantità eccessive di un antidepressivo triciclico se stanno assumendo contemporaneamente, od hanno recentemente assunto, anche la fluoxetina.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1. Proprietà farmacodinamiche

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

Meccanismo di azione
La fluoxetina è un inibitore selettivo della ricaptazione della serotonina, e ciò probabilmente spiega il suo meccanismo di azione. La fluoxetina non presenta praticamente affinità per altri recettori quali gli α1-, α2-, ed i β-adrenergici; i serotoninergici; i dopaminergici; i recettori dell'istamina; i muscarinici ed i recettori GABA.

Efficacia e sicurezza clinica

Episodi di depressione maggiore
Sono stati condotti studi clinici di confronto con placebo e sostanze attive in pazienti con episodi di depressione maggiore. La fluoxetina ha dimostrato di essere significativamente più efficace del placebo, come risulta dalla Scala di Valutazione della Depressione di Hamilton [Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D)]. Rispetto al placebo, in questi studi la fluoxetina ha determinato una percentuale significativamente più alta di risposta (definita da una riduzione del 50% nel punteggio della HAM-D) e di remissione.

Risposta alla dose
In studi con dose fissa effettuati in pazienti con depressione maggiore, si è osservato un appiattimento della curva di risposta alla dose, che suggerisce l'assenza di vantaggi, in termine di efficacia, nell'utilizzare dosi

Documento reso disponibile da AIFA il 28/07/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

superiori a quelle raccomandate. Tuttavia, l'esperienza clinica dimostra che la titolazione verso l'alto può essere di beneficio in alcuni pazienti.

Disturbo ossessivo-compulsivo
In studi clinici a breve termine (inferiori alle 24 settimane), la fluoxetina ha dimostrato di essere significativamente più efficace del placebo. Si è osservato un effetto terapeutico con la somministrazione di 20 mg/die, ma dosi superiori (40 o 60 mg/die) hanno indotto una maggiore percentuale di risposta. In studi clinici a lungo termine (tre studi a breve termine con fase di estensione e uno studio sulla prevenzione delle recidive), l'efficacia non è stata dimostrata.

Bulimia nervosa
In studi clinici a breve termine (inferiori alle 16 settimane), in pazienti esterni non ricoverati che soddisfacevano i criteri del DSM-III-R per la bulimia nervosa, la somministrazione di fluoxetina alla dose di 60 mg/die ha dimostrato di essere significativamente più efficace del placebo nella riduzione dell'alimentazione compulsiva, vomito e l'eliminazione di cibo. Tuttavia, per quel che concerne l'efficacia a lungo termine, non si possono trarre conclusioni.

Disturbo Disforico Pre-Mestruale
Sono stati condotti due studi clinici controllati con placebo in pazienti che rispondevano ai criteri diagnostici per il Disturbo Disforico Pre-mestruale [Pre-Menstrual Dysphoric Disorder (PMDD)], secondo quanto indicato nel DSM-IV. I pazienti inclusi dovevano presentare sintomi di entità tale da pregiudicare la funzione sociale e lavorativa e la vita di relazione con gli altri. Sono stati esclusi dallo studio i pazienti che utilizzavano contraccettivi orali. Nel primo studio, che prevedeva un dosaggio continuo di 20 mg al giorno per 6 cicli mestruali, si è osservato un miglioramento del 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, si è osservato un miglioramento del parametro di efficacia primaria [punteggio in base alla scala di Registrazione Giornaliera della Gravità dei Disturbi (Daily Record of Severity of Problems)]. Tuttavia, da questi studi non è possibile trarre delle conclusioni definitive in merito all'efficacia e alla durata del trattamento.

Popolazione pediatrica

Episodi di depressione maggiore
Sono stati condotti degli studi clinici di confronto col placebo nei bambini e negli adolescenti a partire dagli 8 anni di età. In due studi pilota a breve termine, la fluoxetina, alla dose di 20 mg, ha mostrato una efficacia significativamente maggiore rispetto al placebo, misurata dalla riduzione del punteggio totale della Scala della Depressione del Bambino [Childhood Depression Rating Scale-Riveduta (CDRS-R)] e dal punteggio della Impressione Clinica Globale di Miglioramento [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 diverse valutazioni del neuropsichiatra infantile. L'efficacia negli studi con fluoxetina può dipendere dalla inclusione di una popolazione selezionata di pazienti (quella che non è guarita spontaneamente nell'arco di 3-5 settimane e la cui depressione persisteva malgrado un'attenzione considerevole). Esistono solo dati limitati sulla sicurezza e l'efficacia del farmaco oltre le 9 settimane. In generale, l'efficacia della fluoxetina è stata modesta. Le percentuali di risposta (obiettivo primario, definito come una diminuzione del 30% del punteggio della CDRS-R) hanno dimostrato una differenza statisticamente significativa in uno dei due studi pilota (58 % con fluoxetina versus 32 % con placebo, P = 0,013 e 65 % con fluoxetina versus 54 % con placebo, P = 0,093). In questi due studi, le variazioni medie assolute nella CDRS-R dall'inizio alla fine della terapia sono state rispettivamente 20 con fluoxetina versus 11 con placebo, P = 0,002 e 22 con fluoxetina versus 15 con placebo, P < 0,001.

Effetti sulla crescita, vedere paragrafi 4.4 e 4.8
Dopo 19 settimane di trattamento, i soggetti pediatrici trattati con fluoxetina in uno studio clinico presentavano una crescita in altezza inferiore in media di 1,1 cm (p=0,004) ed un peso corporeo inferiore di 1,1 kg (p=0,008) rispetto ai soggetti trattati con placebo.

In uno studio osservazionale retrospettivo di controllo comparativo che prevedeva una media di 1,8 anni di esposizione alla fluoxetina, i soggetti pediatrici trattati con fluoxetina non hanno evidenziato differenze nella

Documento reso disponibile da AIFA il 28/07/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

crescita, aggiustata secondo la crescita attesa in altezza, rispetto ai soggetti di controllo non trattati (0,0 cm, p=0,9673).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

La fluoxetina è ben assorbita dal tratto gastrointestinale dopo somministrazione orale. La biodisponibilità non viene influenzata dall'assunzione di cibo.

Distribuzione

La fluoxetina si lega ampiamente alle proteine plasmatiche (circa il 95 %) e si distribuisce diffusamente nell'organismo (volume di distribuzione: 20-40 L/kg). Le concentrazioni plasmatiche allo stato stazionario si ottengono dopo dosaggi di alcune settimane. Le concentrazioni plasmatiche allo stato stazionario dopo dosaggi prolungati sono simili a quelle osservate dopo 4 o 5 settimane.

Biotrasformazione

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

Eliminazione

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

Popolazioni speciali
Anziani
I parametri farmacocinetici non risultano alterati negli anziani sani rispetto ai soggetti più giovani

Popolazione pediatrica
La concentrazione media di fluoxetina nei bambini è approssimativamente 2 volte più alta rispetto a quella osservata negli adolescenti, mentre la concentrazione media di norfluoxetina è di 1,5 volte più alta. Le concentrazioni plasmatiche del farmaco allo stato stazionario dipendono dal peso corporeo, e risultano maggiori nei bambini di peso corporeo inferiore (vedere paragrafo 4.2). Come negli adulti, fluoxetina e norfluoxetina si accumulano ampiamente dopo somministrazione di dosaggi orali multipli; con dosaggi giornalieri, le concentrazioni allo stato stazionario vengono raggiunte entro 3-4 settimane.

Compromissione epatica
In presenza di compromissione epatica (cirrosi alcolica), le emivite di fluoxetina e norfluoxetina aumentano rispettivamente a 7 e a 12 giorni. Deve essere quindi considerata una dose inferiore o meno frequente.

Compromissione renale
Dopo somministrazione di una dose singola di fluoxetina in pazienti con compromissione renale lieve, moderata o completa (anuria), i parametri farmacocinetici non risultavano alterati rispetto a quelli dei volontari sani. Tuttavia, dopo somministrazione ripetuta, si può osservare un aumento nel plateau allo stato stazionario delle concentrazioni plasmatiche.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Studi in vitro o sugli animali non hanno evidenziato potenziale cancerogeno o mutageno.

Documento reso disponibile da AIFA il 28/07/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Studi sugli animali adulti:
In uno studio sulla riproduzione su 2 generazione di ratti, la fluoxetina non ha prodotto effetti dannosi sull'accoppiamento e sulla fertilità dei ratti, non è risultato teratogeno e non ha prodotto effetti sulla crescita, lo sviluppo e la riproduzione sulla prole. Le concentrazioni di fluoxetina fornite nella dieta approssimativamente sono state dosi equivalenti a 1,5 - 3,9 e 9,7 mg/Kg di peso corporeo. Topi maschi trattati per 3 mesi con assunzione giornaliera nella dieta di una dose di circa 31 mg/Kg hanno mostrato una diminuzione del peso dei testicoli ed una ipospermatogenesi. Tuttavia, questo livello di dose supera la dose massima tollerata (MTD) alla quale sono stati osservati significativi segni di tossicità.

Studi sugli animali giovani
In uno studio di tossicologia su ratti CD giovani, la somministrazione di 30 mg/kg/die di fluoxetina cloridrato dal 21° al 90° giorno dopo la nascita, ha prodotto degenerazione e necrosi testicolare irreversibile, comparsa di vacuoli nell'epitelio dell'epididimo, immaturità ed inattività del tratto riproduttivo femminile e diminuzione della fertilità. Si sono osservati ritardi nella maturazione sessuale nei maschi (con 10 e 30 mg/kg/die) e nelle femmine (con 30 mg/kg/ die). La rilevanza di questi risultati nell'uomo non è nota. La somministrazione di 30 mg/kg nei ratti ha causato inoltre una diminuzione della lunghezza del femore rispetto al gruppo di controllo, e degenerazione, necrosi e rigenerazione del muscolo scheletrico. Con dosi di 10 mg/kg/die, i livelli plasmatici raggiunti negli animali erano approssimativamente da 0,8 a 8,8 volte (fluoxetina) e da 3,6 a 23,2 volte (norfluoxetina) quelli abitualmente rilevati nei pazienti pediatrici. Con dosi di 3 mg/kg/die, i livelli plasmatici raggiunti negli animali erano 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 topi giovani ha indicato che l'inibizione del trasportatore di serotonina limita lo sviluppo dell'accrescimento della formazione dell'osso. Questo dato sembra essere supportato da evidenze cliniche. La reversibilità di questo effetto non è stata stabilita.
Un altro studio condotto su topi giovani (trattati dal 4° al 21° giorno dopo la nascita) ha dimostrato che l'inibizione del trasportatore di serotonina produce effetti duraturi sul comportamento dei topi. Non vi sono informazioni sulla reversibilità di tali effetti. La rilevanza clinica di questi dati non è stata stabilita.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Cellulosa microcristallina
Croscarmellosa sodica
Magnesio stearato
Silice colloidale anidra

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister in PVC/PVDC/alluminio

Confezioni: 10,10x1, 12, 14, 20, 28, 30,30x1,50, 100, 100x1 compresse.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Documento reso disponibile da AIFA il 28/07/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare per lo smaltimento.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Titolare AIC: ratiopharm GmbH, Graf-Arco Strasse 3, Ulm (Germania)

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

10 compresse solubili da 20 mg in blister	AIC 034850014
12 compresse solubili da 20 mg in blister	AIC 034850026
14 compresse solubili da 20 mg in blister	AIC 034850038
20 compresse solubili da 20 mg in blister	AIC 034850040
28 compresse solubili da 20 mg in blister	AIC 034850053
30 compresse solubili da 20 mg in blister	AIC 034850065
50 compresse solubili da 20 mg in blister	AIC 034850077
100 compresse solubili da 20 mg in blister	AIC 034850089
100 x 1 compresse solubili da 20 mg in blister	AIC 034850091

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE / RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: Aprile 2001
Data del rinnovo più recente: Aprile 2009

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 28/07/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).