

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Fluoxetina EG 20 mg Capsule rigide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

Eccipiente con effetto noto:

Lattosio monoidrato 146,60 mg

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Capsule rigide

Capsule color avorio opaco

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Adulti: (di età uguale o superiore a 18 anni):

Episodi di depressione maggiore.

Disturbo ossessivo compulsivo.

Bulimia nervosa: Fluoxetina 20 mg è indicata in associazione alla psicoterapia per la riduzione dell'alimentazione incontrollata e delle condotte di purificazione.

Bambini e adolescenti da 8 anni in poi:

Episodio di depressione maggiore da moderato a grave, se la depressione non risponde alla terapia psicologica dopo 4-6 sedute. I farmaci antidepressivi devono essere somministrati ai bambini o ai giovani con depressione da moderata a grave solo in contemporanea a una terapia psicologica.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Episodi di depressione maggiore.

Adulti e persone anziane

La dose raccomandata è di 20 mg al giorno.

Se necessario la dose deve essere rivista e aggiustata entro 3 o 4 settimane dall'inizio della terapia e successivamente come clinicamente appropriato. Sebbene a dosi più alte possa esserci un potenziale maggiore di comparsa di effetti indesiderati, in alcuni pazienti, con risposta terapeutica insufficiente a 20 mg, la dose può essere aumentata gradualmente fino ad un massimo di 60 mg (vedere paragrafo 5.1). Gli aggiustamenti della dose devono essere effettuati con cautela in base al singolo paziente, in modo da mantenere i pazienti alla dose efficace più bassa.

I pazienti con depressione devono essere trattati per un periodo sufficiente di almeno 6 mesi, per assicurarsi che siano liberi dai sintomi.

Disturbo ossessivo compulsivo.

Adulti e persone anziane:

La dose raccomandata è di 20 mg al giorno.

Sebbene a dosi più alte possa esserci un potenziale maggiore di comparsa di effetti indesiderati, in caso di risposta terapeutica insufficiente dopo 2 settimane di trattamento a 20 mg, è possibile aumentare la dose fino a un massimo di 60 mg.

Se entro 10 settimane non si osserva un miglioramento, occorre riconsiderare il trattamento con fluoxetina. Se è stata ottenuta una buona risposta terapeutica, il trattamento può essere continuato ad un dosaggio aggiustato su base individuale. Pur non essendo stati condotti 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 attentamente in base al singolo individuo, in modo da mantenere il paziente alla dose efficace più bassa. Occorre rivalutare periodicamente la necessità del trattamento. Alcuni clinici ritengono utile una psicoterapia comportamentale concomitante nei pazienti che hanno risposto bene alla farmacoterapia.

Non è stata dimostrata un'efficacia a lungo termine (oltre le 24 settimane) nel Disturbo Ossessivo Compulsivo.

Bulimia nervosa

Adulti e persone anziane

È raccomandata una dose di 60 mg/die.

Non è stata dimostrata un'efficacia a lungo termine (oltre i 3 mesi) nella bulimia nervosa.

In tutte le indicazioni

Adulti:

la dose raccomandata può essere aumentata o diminuita. Non sono state valutate in maniera sistematica dosi superiori a 80 mg/die.

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

Quando la somministrazione viene sospesa, le sostanze farmacologicamente attive persisteranno nell'organismo per settimane. Occorre tener conto di ciò quando si inizia o si interrompe il trattamento.

Popolazione pediatrica

Bambini e adolescenti da 8 anni in poi (episodio di depressione maggiore da moderato a grave)

Il trattamento deve essere iniziato e monitorato sotto la supervisione di uno specialista. La dose iniziale è di 10 mg/die. Fluoxetina EG 20 mg non è adatta a questo scopo, perciò la dose iniziale può essere somministrata come preparazione liquida orale di fluoxetina. Gli aggiustamenti della dose devono essere effettuati con cautela, su base individuale, per mantenere il paziente alla dose efficace più bassa.

Dopo 2 o 3 settimane, la dose può essere aumentata a 20 mg/die. L'esperienza clinica con dosi giornaliere superiori a 20 mg è scarsa. Ci sono solo dati limitati circa il trattamento oltre le 9 settimane.

Bambini con peso ridotto

Dati i più alti livelli plasmatici nei bambini con peso ridotto, l'effetto terapeutico può essere raggiunto con dosi più basse (vedere paragrafo 5.2).

Per i pazienti pediatrici che rispondono al trattamento, deve essere rivalutata la necessità di continuare il trattamento dopo 6 mesi. Se entro 9 settimane non si raggiunge alcun beneficio clinico, occorre riconsiderare il trattamento.

Persone anziane:

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/die.

Insufficienza epatica:

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

Sintomi da sospensione osservati all'interruzione della terapia con fluoxetina

Deve essere evitata una brusca interruzione. Quando si interrompe il trattamento con *fluoxetina* la dose deve essere ridotta gradualmente durante un periodo di almeno 1 o 2 settimane per ridurre il rischio di reazioni da sospensione (vedere paragrafi 4.4 e 4.8). Se si dovessero manifestare sintomi non tollerabili, a seguito della riduzione della dose o al momento dell'interruzione del trattamento, si può prendere in considerazione il ripristino della dose prescritta in precedenza. Successivamente il medico può continuare a ridurre la dose ma in modo più graduale.

Modo di somministrazione
Per somministrazione orale

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 non selettivi della monoamminossidasi (ad esempio iproniazide) (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

La fluoxetina è controindicata in associazione con metoprololo usato in caso di insufficienza cardiaca (vedere paragrafo 4.5).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Popolazione pediatrica

Negli studi clinici effettuati su bambini e adolescenti trattati con antidepressivi rispetto a quelli trattati con placebo sono stati osservati con maggiore frequenza comportamenti suicidi (tentativi di suicidio e pensieri suicidi) e ostilità (essenzialmente aggressività, comportamento di opposizione e collera). *La fluoxetina* deve essere usata solo in bambini ed adolescenti di età compresa tra 8 e 18 anni per il trattamento di episodi di depressione maggiore e non dovrebbe essere usata in altre indicazioni. Qualora, in base ad esigenze mediche, si decida di effettuare il trattamento, il paziente deve essere sorvegliato attentamente per quanto concerne la comparsa di sintomi di suicidio. Per di più, non sono disponibili dati sulla sicurezza a lungo termine in bambini e adolescenti per quanto concerne la crescita, la maturazione e lo sviluppo cognitivo e comportamentale (vedere paragrafo 5.3).

In uno studio clinico di 19 settimane è stata osservata una riduzione dell'altezza e del peso in bambini e adolescenti trattati con fluoxetina (vedere paragrafo 5.1). Non è stato stabilito se ci sia un effetto sul raggiungimento della normale altezza adulta. Non può essere esclusa la possibilità di un ritardo della pubertà (vedere paragrafi 5.3 e 4.8). Pertanto, durante e dopo il trattamento con la fluoxetina, devono essere monitorati crescita e sviluppo puberale (altezza, peso e stadio di TANNER). Se uno di questi è rallentato, si deve considerare un consulto pediatrico.

Negli studi pediatrici sono state segnalate comunemente mania e ipomania (vedere paragrafo 4.8). Pertanto, è raccomandato un regolare monitoraggio per il verificarsi di mania/ipomania. La fluoxetina deve essere sospesa in ogni paziente che entra in una fase maniacale.

È importante che il medico discuta attentamente dei rischi e benefici del trattamento con il bambino/giovane e/o con i suoi genitori.

Eruzione cutanea e reazioni allergiche:

Sono stati segnalati eruzione cutanea, eventi anafilattoidi ed eventi sistemici progressivi, talvolta gravi (che hanno coinvolto cute, reni, fegato o polmoni). Deve essere sospesa la somministrazione di fluoxetina in caso di comparsa di eruzione cutanea o di altri fenomeni di natura allergica per i quali non può essere identificata una diversa eziologia.

Convulsioni:

con i farmaci antidepressivi le convulsioni rappresentano un rischio potenziale. Pertanto, come per altri

antidepressivi, la 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. Deve essere evitata la somministrazione della fluoxetina in pazienti con disturbi convulsivi instabili/epilessia e devono essere attentamente monitorati i pazienti con epilessia controllata. (vedere paragrafo 4.5).

Terapia elettroconvulsiva (TEC):

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

Mania:

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

Funzionalità epatica/renale:

La fluoxetina è ampiamente metabolizzata dal fegato ed eliminata dai reni. Nei pazienti con disfunzione epatica importante è raccomandata una dose più bassa, per es., una somministrazione a giorni alterni. Quando è stata somministrata la fluoxetina in dosi di 20 mg/die per 2 mesi, i pazienti con insufficienza renale grave (VFG < 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 funzionalità renale normale.

Tamoxifene

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

Effetti cardiovascolari

Casi di prolungamento dell'intervallo QT e aritmia ventricolare comprese torsioni di punta sono stati segnalati durante il periodo post-marketing (vedere paragrafi 4.5, 4.8 e 4.9).

Fluoxetina deve essere usata con cautela nei pazienti con patologie come la sindrome congenita del QT lungo, una storia familiare di prolungamento del tratto QT o altre condizioni cliniche che predispongono alle aritmie (ad esempio, ipopotassiemia, ipomagnesemia, bradicardia, infarto miocardico acuto o insufficienza cardiaca scompensata) o aumentata esposizione a fluoxetina (ad esempio, insufficienza epatica).

Se sono trattati pazienti con malattia cardiaca stabile, deve essere considerato un esame ECG prima di iniziare il trattamento.

Se si manifestano i segni di aritmia cardiaca durante il trattamento con fluoxetina, il trattamento deve essere sospeso e deve essere eseguito un ECG.

Perdita di peso:

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

Diabete:

Nei pazienti diabetici, il trattamento con un SSRI può alterare il controllo glicemico.

Durante la terapia con la fluoxetina si è verificata ipoglicemia, mentre dopo sospensione del farmaco si è sviluppata iperglicemia. Può essere necessario un aggiustamento del dosaggio dell'insulina e/o dell'ipoglicemizzante orale.

Suicidio/idea suicida o peggioramento clinico:

La depressione è associata ad aumento del rischio di pensieri suicidi, autolesionismo e suicidio (eventi correlati al suicidio). Tale rischio persiste fino a che si verifichi una remissione significativa. Poiché possono non verificarsi miglioramenti durante le prime settimane o più di trattamento, 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 miglioramento.

Altre condizioni psichiatriche per le quali fluoxetina è prescritta possono anche essere associate a un aumento del rischio di eventi correlati al suicidio. Inoltre queste condizioni possono essere patologicamente associate al disturbo depressivo maggiore. Quando si trattano pazienti con altri disturbi psichiatrici, si devono, pertanto, osservare le stesse precauzioni seguite durante il trattamento di pazienti con disturbo depressivo maggiore.

Pazienti con anamnesi di eventi correlati al suicidio, o che manifestano un grado significativo di idea suicida prima dell'inizio del trattamento, sono a rischio maggiore di pensieri suicidi o di tentativi di suicidio, e devono essere attentamente controllati durante il trattamento. Una metanalisi di studi clinici controllati con placebo di farmaci antidepressivi in pazienti adulti con disturbi psichiatrici ha mostrato un aumento del rischio di comportamento suicida con antidepressivi rispetto al placebo in pazienti con meno di 25 anni di età.

Durante la terapia è necessario un attento controllo dei pazienti, in particolare in quelli ad alto rischio, soprattutto all'inizio del trattamento e in seguito a cambiamenti della dose.

I pazienti (e chi si prende cura di loro) devono essere avvertiti della necessità di controllare ogni peggioramento clinico, comportamento o pensieri suicidi e cambiamenti insoliti nel comportamento, e di chiedere immediatamente un consiglio medico se questi sintomi si presentassero.

Acatisia/agitazione psicomotoria:

L'uso di fluoxetina è stato associato allo sviluppo di acatisia, caratterizzata da una sensazione interna di irrequietezza e di agitazione psicomotoria quale l'impossibilità di sedere o stare immobile generalmente associate ad un malessere soggettivo. Ciò è più probabile che accada entro le prime settimane di trattamento. Nei pazienti che presentano tali sintomi, l'aumento della dose può essere dannoso.

Sintomi da sospensione osservati in caso di interruzione del trattamento con SSRI:

I sintomi da sospensione osservati quando il trattamento è interrotto sono comuni, in particolare in caso di brusca interruzione (vedere paragrafo 4.8). Negli studi clinici gli eventi indesiderati osservati con l'interruzione del trattamento si presentavano nel 60% dei pazienti in entrambi i gruppi trattati con fluoxetina e con placebo. Di questi eventi avversi, il 17% nel gruppo della fluoxetina ed il 12% nel gruppo del placebo sono stati di natura grave.

Il rischio di comparsa dei sintomi da sospensione può dipendere da diversi fattori, compresi la durata della terapia, il dosaggio e il tasso di riduzione della dose. Le reazioni più comunemente riportate sono capogiri, disturbi del sensorio (compresa parestesia), disturbi del sonno (compresi insonnia e sogni vividi), astenia, agitazione o ansia, nausea e/o vomito, tremore e cefalea. Generalmente l'intensità di tali sintomi è da lieve a moderata, tuttavia in alcuni pazienti può essere grave. In genere compaiono entro i primi giorni di sospensione del trattamento. Generalmente tali sintomi sono auto-limitanti, e di solito si risolvono entro due settimane, sebbene in alcuni individui possano durare più a lungo (2-3 mesi o più). Si consiglia pertanto di ridurre gradualmente la dose di fluoxetina, quando si sospende il trattamento, nel corso di un periodo di almeno 1 o 2 settimane, in base alle necessità del paziente (vedere paragrafo 4.2, Sintomi da sospensione osservati all'interruzione della terapia con fluoxetina).

Emorragia:

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

Midriasi

Midriasi è stata segnalata in associazione con fluoxetina; Pertanto, deve essere usata cautela nel prescrivere fluoxetina nei pazienti con aumentata pressione intraoculare o quelli a rischio di glaucoma acuto ad angolo chiuso

Sindrome serotoninergica o eventi simili alla sindrome neurolettica maligna:

In rare occasioni lo sviluppo di una sindrome serotoninergica o di eventi simili alla sindrome *neurolettica* sono stati riportati in associazione al trattamento con fluoxetina, particolarmente quando la fluoxetina viene somministrata in combinazione con altri farmaci 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 eventi (caratterizzati da raggruppamenti di sintomi quali ipertermia, rigidità, mioclono, instabilità del sistema nervoso autonomo con possibili fluttuazioni rapide dei segni vitali, modificazioni dello stato mentale che comprendono stato confusionale, irritabilità ed agitazione estrema fino al delirio ed al coma) deve essere sospeso il trattamento con fluoxetina e deve essere iniziato un trattamento sintomatico di supporto.

Inibitori Irreversibili non selettivi delle monoaminossidasi (ad es. iproniazide)

Alcuni casi di reazioni gravi e talvolta fatali sono stati segnalati in pazienti trattati con un SSRI in combinazione con un inibitore irreversibile della monoaminossidasi non selettivo (IMAO).

Questi casi si sono presentati con caratteristiche simili alla sindrome serotoninergica (che può essere confusa con (o diagnosticata come) sindrome neurolettica maligna). Ciproptadina o dantrolene possono aiutare pazienti che presentano tali reazioni. Sintomi di un'interazione farmacologica con un IMAO comprendono: ipertermia, rigidità, mioclono, instabilità autonoma con possibili fluttuazioni rapide dei segni vitali, cambiamenti dello stato mentale che comprendono confusione, irritabilità ed agitazione estrema fino al delirio e al coma.

Pertanto, la fluoxetina è controindicata in associazione con un IMAO irreversibile non selettivo (vedere paragrafo 4.3). A causa dell'effetto di quest'ultimo della durata di due settimane, il trattamento di 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 di iniziare un trattamento con un IMAO irreversibile, non selettivo.

Fluoxetina EG 20 mg capsule contiene lattosio.

I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit di Lapp lattasi o da malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

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).

Combinazioni controindicate

Inibitori Irreversibili, non selettivi delle monoaminossidasi (es. iproniazide): Alcuni casi di reazioni gravi e talvolta letali sono stati segnalati in pazienti trattati con un SSRI in combinazione con un inibitore irreversibile, non-selettivo delle monoaminossidasi (IMAO).

Questi casi si sono presentati con caratteristiche simili alla sindrome serotoninergica (che può essere confusa con (o diagnosticata come) sindrome neurolettica maligna). Ciproptadina o dantrolene possono aiutare pazienti che presentano tali reazioni. Sintomi di un'interazione farmacologica con un IMAO comprendono: ipertermia, rigidità, mioclono, instabilità autonoma con possibili fluttuazioni rapide dei segni vitali, cambiamenti dello stato mentale che comprendono confusione, irritabilità ed agitazione estrema fino al delirio e al coma.

Pertanto, la fluoxetina è controindicata in associazione con un IMAO irreversibile non selettivo (vedere paragrafo 4.3). A causa dell'effetto di quest'ultimo della durata di due settimane, il trattamento di 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 di iniziare un trattamento con un IMAO irreversibile, non selettivo.

Metoprololo utilizzato in caso di insufficienza cardiaca: rischio di eventi avversi con metoprololo, tra cui eccessiva bradicardia, possono essere aumentati a causa di una inibizione del suo metabolismo da parte di fluoxetina (vedere paragrafo 4.3).

Associazioni non raccomandate

Tamoxifene: interazioni farmacocinetiche tra inibitori CYP2D6 e tamoxifene, che mostrando una riduzione 65-75% dei livelli plasmatici di una delle forme più attive del tamoxifene, cioè endoxifene, sono state segnalate in letteratura. In alcuni studi è stata segnalata una ridotta efficacia del tamoxifene con l'uso concomitante di alcuni antidepressivi SSRI. Poiché non può essere escluso un effetto ridotto di tamoxifene, la co-somministrazione di potenti inibitori del CYP2D6 (tra cui fluoxetina) dovrebbero, ove possibile, essere evitati (vedere paragrafo 4.4).

Alcool: Nei test abituali, la fluoxetina non ha aumentato i livelli di alcolemia né potenziato gli effetti dell'alcool. Tuttavia, la combinazione di trattamento con SSRI ed alcool non è consigliabile.

IMAO compresi linezolid, moclobemide e metiltionio cloruro (blu di metilene): rischio di sindrome serotoninergica inclusi diarrea, tachicardia, sudorazione, tremori, confusione o coma. Se l'uso concomitante di tali sostanze attive con fluoxetina non può essere evitato, dovrebbe essere effettuato uno stretto monitoraggio clinico e deve essere iniziato un trattamento con agenti concomitanti alle dosi inferiori raccomandate (vedere paragrafo 4.4).

Mequitazina: il rischio di eventi avversi con mequitazina (come prolungamento del QT) può essere aumentato a causa di una inibizione del suo metabolismo da parte di fluoxetina.

Associazioni che richiedono cautela

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

Farmaci serotoninergici (litio, tramadolo, triptani, triptofano, selegilina (IMAO-B), erba di san Giovanni (*Hypericum perforatum*)): Ci sono state segnalazioni di sindrome serotoninergica lieve quando gli SSRI sono stati dati con farmaci che hanno anche un effetto serotoninergico. Pertanto, l'uso concomitante di fluoxetina con questi farmaci deve essere effettuato con cautela, con monitoraggio clinico più mirato e frequente (vedere paragrafo 4.4).

Prolungamento dell'intervallo QT: Non sono stati condotti studi di farmacocinetica e farmacodinamica tra fluoxetina ed altri medicinali che prolungano l'intervallo QT. Non può essere escluso un effetto additivo di fluoxetina e di questi medicinali. Pertanto, la co-somministrazione di fluoxetina con medicinali che prolungano l'intervallo QT, come farmaci antiaritmici di classe IA e III, antipsicotici (ad esempio, derivati fenotiazinici, pimozide, aloperidolo), antidepressivi triciclici, alcuni agenti antimicrobici (es. sparfloxacina, moxifloxacina, eritromicina IV, pentamidina), trattamento anti-malaria in particolare alofantrina, alcuni antistaminici (astemizolo, mizolastina), devono essere usati con cautela (vedere paragrafi 4.4, 4.8 e 4.9).

Farmaci che influenzano l'emostasi (anticoagulanti orali, qualsiasi sia il loro meccanismo, piastrine antiaggreganti tra cui l'aspirina e FANS): rischio di aumentato sanguinamento. Devono essere effettuati monitoraggio clinico e monitoraggio più frequente di INR con anticoagulanti orali. Un aggiustamento della dose durante il trattamento con fluoxetina e dopo la sua interruzione può essere necessario (vedere paragrafi 4.4 e 4.8)

Ciproptadina: Non ci sono segnalazioni di casi individuali di ridotta attività antidepressiva della fluoxetina quando usata in combinazione con ciproptadina.

Farmaci che inducono iponatremia: iponatremia è un effetto indesiderato di fluoxetina. L'utilizzo in combinazione con altri agenti associati a iponatremia (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 sono un effetto indesiderato di fluoxetina. L'utilizzo in combinazione con altri agenti che possono abbassare la soglia convulsiva (ad esempio, TCA, 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 del CYP2D6, pertanto, la terapia concomitante con farmaci anche metabolizzati da questo sistema enzimatico può portare ad interazioni farmacologiche, in particolare quelli che hanno un ristretto indice terapeutico (così come flecainide, propafenone e nebivololo) e quelli che sono titolati, ma anche con atomoxetina, carbamazepina, antidepressivi triciclici e risperidone. Il trattamento deve essere iniziato o adattato alla fascia bassa del range di dosaggio. Questo può valere anche se la fluoxetina è stata assunta nelle precedenti 5 settimane

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza:

Dati raccolti da un gran numero di gravidanze esposte al trattamento non indicano che la fluoxetina abbia un effetto teratogeno.

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

I dati epidemiologici hanno suggerito che l'uso di SSRI in gravidanza, soprattutto in tarda gravidanza, può aumentare il rischio di ipertensione polmonare persistente nel neonato (PPHN). Il rischio osservato è stato di circa 5 casi ogni 1000 gravidanze. Nella popolazione generale si verificano da 1 a 2 casi di PPHN per 1000 gravidanze.

Inoltre, sebbene la fluoxetina possa essere usata durante la gravidanza, deve essere usata cautela, specialmente nelle ultime fasi di gravidanza o subito prima dell'inizio del travaglio di parto poiché nei neonati sono stati riportati i seguenti effetti: irritabilità, tremore, ipotonia, pianto persistente, difficoltà a succhiare o a dormire. Questi sintomi possono indicare sia effetti 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:

E' noto che la fluoxetina e 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 la fluoxetina può influire sulla qualità dello sperma (vedere paragrafo 5.3). Segnalazioni di casi umani con alcuni SSRI hanno dimostrato che un effetto sulla qualità dello sperma è reversibile. Non è stato osservato finora impatto sulla fertilità umana.

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

Fluoxetina ha un'influenza nulla o trascurabile sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. Anche se è stato dimostrato nei volontari sani che la fluoxetina non interferisce con le capacità psicomotorie, qualsiasi farmaco psicoattivo può alterare il giudizio o le capacità psicomotorie. Occorre avvertire i pazienti di evitare di guidare un veicolo o di usare macchinari pericolosi finché siano ragionevolmente certi che le loro capacità non siano alterate.

4.8 Effetti indesiderati

a) Sintesi 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) Elenco delle reazioni avverse

L'elenco che segue mostra le reazioni avverse osservate nel trattamento con fluoxetina nelle popolazioni adulte e pediatriche. Alcune di queste reazioni avverse sono in comune con gli altri SSRI.

Le seguenti frequenze sono state calcolate in studi clinici negli adulti (n=9.297) e dalle segnalazioni spontanee.

In questo paragrafo gli effetti indesiderati sono definiti come segue: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$; $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000$; $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$; $< 1/1000$); molto raro ($< 1/10.000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Patologie del sistema emolinfopoietico

Raro: trombocitopenia, neutropenia, leucopenia

Disturbi del sistema immunitario

Raro: reazione anafilattoide, malattia da siero

Patologie endocrine

Raro: inappropriata secrezione dell'ormone antidiuretico

Disturbi del metabolismo e della nutrizione

Comune: diminuzione dell'appetito ¹

Raro: iponatremia (incluso sodio sierico al di sotto di 110 mmol /l)
(vedere paragrafo 4.8 c) Descrizione di reazioni avverse selezionate)

Disturbi psichiatrici

Molto comune: insonnia ²

Comune: ansia, nervosismo, irrequietezza, tensione, diminuzione della libido ³, disturbi del sonno, sogni anormali ⁴

Non comune: depersonalizzazione, alterazioni del pensiero, umore elevato, euforia, orgasmo anormale ⁵, bruxismo, ideazione suicida e comportamento suicida ⁶

Raro: ipomania, mania, allucinazioni, agitazione, attacchi di panico, confusione, disfemia, aggressività

Non nota: concentrazione compromessa

Patologie del sistema nervoso

Molto comune: cefalea

Comune: disturbi dell'attenzione, capogiri, disgeusia, letargia, sonnolenza ⁷, tremore

Non comune: iperattività psicomotoria, discinesia, atassia, disturbi dell'equilibrio, mioclono, disturbi della memoria

Raro: convulsioni, acatisia (vedere paragrafo 4.4), sindrome buccoglossale, sindrome serotoninergica.

Non nota: ipoestesia.

Patologie dell'occhio

Comune: visione annebbiata

Non comune: midriasi

Patologie dell'orecchio e del labirinto

Non comune: tinnito

Patologie cardiache

Comune: palpitazioni

Raro: aritmia ventricolare inclusi torsione di punta, prolungamento dell'intervallo QT

Patologie vascolari

Comune: vampate ⁸
Non comune: ipotensione
Raro: vasculite, vasodilatazione

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Comune: sbadiglio
Non comune: dispnea, epistassi
Raro: faringite, patologie polmonari (inclusi processi infiammatori variabili di istopatologia e/o fibrosi) ⁹.
La dispnea può essere l'unico sintomo precedente.
Non nota: disfonia.

Patologie gastrointestinali

Molto comune: diarrea, nausea
Comune: vomito, dispepsia, bocca secca
Non comune: disfagia, emorragia gastrointestinale ¹⁰
Raro: dolore esofageo
Non nota: glossodinia.

Patologie epatobiliari

Raro: epatite idiosincratca.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Comune: rash ¹¹, orticaria, prurito, iperidrosi
Non comune: alopecia, aumento della tendenza alla formazione di lividi, sudore freddo
Raro: angioedema, ecchimosi, fotosensibilità, porpora, eritema multiforme che potrebbe progredire fino a sindrome di Stevens-Johnson o necrolisi epidermica tossica (sindrome di Lyell)
Non nota: eritromelalgia.

Patologie del sistema muscolo-scheletrico e del tessuto connettivo

Comune: artralgia
Non comune: contrazioni muscolari
Raro: mialgia.

Patologie renali e urinarie

Comune: minzione frequente ¹²
Non comune: disuria
Raro: ritenzione urinaria, disturbi della minzione

Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella

Comune: emorragia ginecologica ¹³, disfunzione erettile, problemi nell'eiaculazione ¹⁴
Non comune: disfunzione sessuale
Raro: galattorrea, iperprolattinemia, priapismo

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Molto comune: affaticamento ¹⁵
Comune: sensazione di brividi
Non comune: malessere, sensazione di malessere, sensazione di freddo, sensazione di caldo
Raro: emorragia della mucosa

Esami diagnostici

Comune: diminuzione di peso
Raro: aumento delle transaminasi, aumento delle gamma-glutamilttransferasi

¹ include anoressia

² include risveglio la mattina presto, insonnia iniziale, insonnia centrale

³ include perdita della libido

⁴ include incubi

⁵ include anorgasmia

⁶ Include completo suicidio, depressione suicida, autolesionismo intenzionale, ideazione autolesiva, comportamento suicida, ideazione suicida, tentativi di suicidio, pensieri morbosi, comportamento autolesivo. Questi sintomi possono essere dovuti alla patologia di base

⁷ include ipersonnia, sedazione

⁸ include vampate di calore

⁹ include atelettasia, malattia polmonare interstiziale, polmonite

¹⁰ include più di frequente sanguinamento gengivale, ematemesi, ematochezia, emorragia rettale, diarrea emorragica, melena e emorragia gastrica

¹¹ include eritema, eruzione cutanea esfoliativa, eruzione cutanea da calore, rash, rash eritematoso, rash follicolare, rash generalizzato, rash maculare, rash maculare-papulare, rash tipo morbillo, rash papulare, rash pruriginoso, rash vescicolare, rash eritema ombelicale

¹² include pollachiuria

¹³ include emorragia della cervice, disfunzioni uterine, sanguinamento uterino, emorragia genitale, menometrorragia, menorragia, metrorragia, polimenorrea, emorragie post-menopausa, emorragia uterina, emorragia vaginale

¹⁴ include disturbo dell'eiaculazione, disfunzione dell'eiaculazione, eiaculazione precoce, eiaculazione ritardata, eiaculazione retrograda

¹⁵ include astenia

c) Descrizione di reazioni avverse selezionate

Suicidio/pensieri suicidi o peggioramento clinico: Casi di ideazione suicida e comportamento suicida sono stati segnalati durante la terapia con fluoxetina o subito dopo la sospensione del trattamento (vedere paragrafo 4.4).

Fratture ossee: studi epidemiologici, condotti principalmente in pazienti con 50 anni di età e anziani, mostrano un aumento del rischio di fratture ossee nei pazienti trattati con SSRI e TCA. Il meccanismo che porta a tale rischio non è noto.

Sintomi da sospensione osservati in seguito a interruzione del trattamento con fluoxetina

L'interruzione del trattamento con fluoxetina causa comunemente sintomi da sospensione. Capogiri, disturbi del sensorio (comprese parestesia), disturbi del sonno (compresi insonnia e sogni vividi), astenia, agitazione o ansia, nausea e/o vomito, tremore e cefalea, sono le reazioni più comunemente riportate. Generalmente tali eventi sono da lievi a moderati e autolimitanti, tuttavia in alcuni pazienti possono essere gravi e/o prolungati (vedere paragrafo 4.4). Si raccomanda pertanto che, quando il trattamento con fluoxetina non è più necessario, deve essere eseguita una graduale interruzione attraverso riduzione della dose (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Iponatriemia

E' stata raramente riportata iponatriemia e sembrava essere reversibile quando il trattamento con fluoxetina veniva interrotto. Alcuni casi sono stati probabilmente causati da sindrome da inappropriata secrezione dell'ormone antidiuretico. La maggior parte delle segnalazioni era associata nei pazienti più anziani, e nei pazienti in trattamento con diuretici o con riduzione della volemia per qualsiasi altro motivo.

d) Popolazione pediatrica (vedere paragrafi 4.4 e 5.1)

Le reazioni avverse che sono state osservate in particolare o con una diversa frequenza in questa popolazione sono descritte di seguito. Le frequenze per questi eventi sono basati su esposizioni a studi clinici pediatrici (n=610).

In studi clinici pediatrici comportamenti correlati al suicidio (tentativo di suicidio e pensieri suicidari), ostilità (gli eventi segnalati sono stati: rabbia, irritabilità, aggressività, agitazione, sindrome da attivazione), reazioni maniacali, incluse mania e ipomania (senza precedenti episodi segnalati in questi pazienti) ed epistassi, sono stati comunemente segnalati e sono stati più frequentemente osservati tra bambini e adolescenti trattati con antidepressivi rispetto a quelli trattati con placebo.

Durante l'utilizzo clinico sono stati anche riportati casi isolati di ritardo nella crescita (vedere paragrafo 5.1).

In studi clinici pediatrici, il trattamento con fluoxetina è stato anche associato ad una diminuzione dei livelli di

fosfatasi alcalina.

Nell'uso clinico pediatrico sono stati riportati casi isolati di eventi avversi che potenzialmente indicano ritardo della maturazione sessuale o disfunzioni sessuali (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.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili.

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 aritmie del ritmo nodale e ventricolari) o cambiamenti dell'ECG che indicano un prolungamento dell'intervallo QTc all'arresto cardiaco (inclusi casi molto isolati di torsioni di punta), disfunzione polmonare e segni di una condizione alterata del SNC variabili dall'eccitazione al coma. Esito fatale attribuito a sovradosaggio di fluoxetina da sola è stato estremamente raro.

Gestione

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.

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. In 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, o hanno recentemente assunto, anche la fluoxetina.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antidepressivi, inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina

Codice ATC: N06AB03

La fluoxetina è un inibitore selettivo della ricaptazione della serotonina, e questo probabilmente rende conto del meccanismo d'azione. La fluoxetina non presenta praticamente affinità per altri recettori come gli α_1 -, gli α_2 - ed i β -adrenergici; i serotoninergici; i dopaminergici; i recettori dell'istamina di tipo 1; i muscarinici ed i recettori GABA.

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

Dose-risposta: in studi a dose fissa di pazienti con depressione maggiore, vi è una curva dose-risposta piatta, che non fornisce alcuna indicazione in merito al vantaggio in termini di efficacia per l'uso a dosi più elevate rispetto a quelle raccomandate. Tuttavia, l'esperienza clinica dimostra che la titolazione può essere di beneficio per 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/die, ma dosi più elevate (40 o 60 mg/die) hanno dimostrato un più alto tasso di risposta. In studi a lungo termine (tre studi a breve termine con fase di estensione e uno studio sulla prevenzione delle ricadute) l'efficacia non è stata dimostrata.

Bulimia nervosa: in studi a breve termine (di durata inferiore a 16 settimane), in pazienti non ricoverati che soddisfacevano pienamente i criteri del DSM-III-R per la bulimia nervosa, la fluoxetina 60 mg/die ha dimostrato di essere significativamente più efficace del placebo nel ridurre le abbuffate e le condotte di eliminazione. Tuttavia, per quanto concerne l'efficacia nel lungo termine non è possibile trarre una conclusione.

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

Episodi di depressione maggiore (bambini e adolescenti): sono stati condotti studi clinici in bambini e adolescenti dagli 8 anni di età vs. placebo. Fluoxetina, alla dose di 20 mg, ha mostrato di essere significativamente più efficace del placebo in due studi essenziali a breve termine, misurata come la riduzione del punteggio totale della "Childhood Depression Rating Scale" riveduta e del punteggio del "Clinical Global Impression of Improvement" (CDRS-R) e una valutazione clinica globale di miglioramento (CGI-I). In entrambi gli studi, i pazienti soddisfacevano i criteri per moderata o grave MDD (DSM-III o DSM-IV) in tre differenti valutazioni da parte di psichiatri esperti di bambini. L'efficacia negli studi della fluoxetina può dipendere dall'inclusione di una popolazione selezionata di pazienti (uno che non ha recuperato spontaneamente entro un periodo di 3-5 settimane e la cui depressione persisteva a fronte di una notevole attenzione). Ci sono solo dati limitati sulla sicurezza e l'efficacia oltre le 9 settimane. In generale, l'efficacia della fluoxetina è modesta. I tassi di risposta (l'endpoint primario, definito come il 30% della riduzione nella valutazione CDRS-R) hanno dimostrato una differenza statisticamente significativa in uno dei due studi essenziali (58% per la fluoxetina vs. 32% per il placebo, $p=0.013$ e 65% per la fluoxetina vs. 54% per il placebo, $p=0.093$). In questi due studi la media delle variazioni assolute in CDRS-R dal basale all'endpoint è stata di 20 per la fluoxetina vs 11 per il placebo, $p=0.002$ e 22 per la fluoxetina vs 15 per il placebo, $p<0.001$.

Effetti sulla crescita (bambini e adolescenti), vedere paragrafi 4.4 e 4.8:

La sicurezza di fluoxetina non è stata sistematicamente valutata per trattamenti cronici della durata di più di 19 settimane.

Dopo 19 settimane di trattamento, pazienti pediatriche trattate con fluoxetina in 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 pazienti trattati con placebo.

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 dosi prolungate 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 desmetilazione.

Eliminazione

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

Popolazioni a rischio

- Persone anziane:

I parametri cinetici non risultano alterati nelle persone anziane sane rispetto ai soggetti più giovani.

- Bambini e adolescenti: la concentrazione media di fluoxetina nei bambini è approssimativamente doppia rispetto a quella osservata negli adolescenti e la concentrazione di norfluoxetina 1.5 volte più alta. Le concentrazioni plasmatiche allo stato stazionario dipendono dal peso corporeo e sono più elevate nei bambini che pesano meno (vedere paragrafo 4.2). Come negli adulti, la fluoxetina e la norfluoxetina si accumulano maggiormente in seguito a multiple somministrazioni orali; le concentrazioni allo stato stazionario sono raggiunte entro 3-4 settimane a dose giornaliera.

- Insufficienza epatica:

In caso di insufficienza epatica (cirrosi alcolica), le emivite di fluoxetina e norfluoxetina risultano aumentate a 7 e 12 giorni, rispettivamente. Si deve prendere in considerazione una dose più bassa o meno frequente.

- Insufficienza renale:

Dopo somministrazione di una singola dose di fluoxetina in pazienti con lieve, moderata o completa (anuria) insufficienza renale, i parametri cinetici non sono risultati alterati rispetto ai volontari sani. Comunque, dopo somministrazione ripetuta, può essere osservato un aumento nel plateau all'equilibrio delle concentrazioni plasmatiche.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

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

In uno studio giovanile di tossicologia in ratti CD, la somministrazione di 30 mg/Kg/die di fluoxetina cloridrato nei giorni 21-90 successivi alla nascita è risultata in una degenerazione testicolare irreversibile e necrosi, vescicolazione epiteliale epididimale, immaturità e inattività del tratto riproduttivo nelle femmine e riduzione della fertilità. Nei maschi (10 e 30 mg/Kg/die) e nelle femmine (30 mg/Kg/die) si sono verificati ritardi nella maturazione sessuale. Non è noto il significato di questi risultati negli uomini. La somministrazione in ratti di 30 mg/Kg ha anche ridotto la lunghezza del femore rispetto ai controlli e alla degenerazione muscolo scheletrica, necrosi e rigenerazione. A 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) rispetto a quelli osservati in pazienti pediatrici. A 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) rispetto a quelli osservati nei pazienti pediatrici.

Uno studio giovanile su topi ha indicato che l'inibizione del trasporto della serotonina impedisce la maturazione dell'osso. Questa conclusione sembra essere supportata da evidenze cliniche. La reversibilità di questi effetti non è stata stabilita.

Un altro studio giovanile su topi (trattati nei giorni 4-21 dopo la nascita) ha dimostrato che l'inibizione del trasporto della serotonina ha effetti di lunga durata sul comportamento dei topi. Non ci sono informazioni se l'effetto fosse reversibile. La rilevanza clinica di questa conclusione non è stata stabilita.

Studi su animali adulti

In uno studio su una seconda generazione di ratti, la fluoxetina non ha prodotto effetti avversi sull'accoppiamento o sulla fertilità dei ratti, non è risultata teratogena, e non ha inciso sulla crescita, lo sviluppo o sulla riproduzione della prole.

Le concentrazioni nel cibo sono equivalenti a circa 1.5, 3.9, e 9,7 mg di fluoxetina/kg peso corporeo.

Topi maschi trattati quotidianamente con fluoxetina nel cibo per 3 mesi a dosi approssimativamente di 31 mg/kg hanno mostrato una riduzione del peso dei testicoli e ipospermatogenesi. Tuttavia, questo livello di dose ha superato la dose massima tollerata (MTD) poiché sono stati osservati segni significativi di tossicità.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Lattosio monoidrato
cellulosa microcristallina
magnesio stearato
silice colloidale anidra

Componenti della capsula
gelatina
titanio diossido (E 171)
ferro ossido giallo (E 172)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

4 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore a 30°C.
Conservare nella confezione originale per proteggere dalla luce e dall'umidità.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister termoformati in alluminio e PVC/PVDC.
Blister da 12, 14, 20, 28, 30, 48, 50, 98 o 100 capsule.
Blister da 20 capsule (campione, vietata la vendita).

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EG S.p.A. Via Pavia, 6 - 20136 MILANO

8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

12 capsule 20 mg	A.I.C. n.034207011
14 capsule 20 mg	A.I.C. n.034207023
20 capsule 20 mg	A.I.C. n.034207035
28 capsule 20 mg	A.I.C. n.034207047
30 capsule 20 mg	A.I.C. n.034207050
50 capsule 20 mg	A.I.C. n.034207062
98 capsule 20 mg	A.I.C. n.034207100
100 capsule 20 mg	A.I.C. n.034207112

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Gennaio 1999

Rinnovo: 04.12.2002 / 17.07.2009

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco