

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

AZUR 20 mg capsule rigide

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni capsula contiene:

*Principio attivo:*

Fluoxetina cloridrato	mg	22,36
pari a fluoxetina	mg	20

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Capsule rigide

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1. *Indicazioni terapeutiche*

AZUR è indicato nel trattamento della depressione, del disturbo ossessivo compulsivo e della bulimia nervosa.

#### 4.2. *Posologia e modo di somministrazione*

Per somministrazione orale.

*Episodi di depressione maggiore*

Adulti ed anziani:

La dose raccomandata è 20 mg al giorno. Se necessario il dosaggio deve essere riesaminato e corretto entro 3-4 settimane dall'inizio della terapia e quindi valutato se clinicamente appropriato. Sebbene ai dosaggi più alti vi possa essere un potenziale aumento di effetti indesiderati, in alcuni pazienti, con insufficiente risposta terapeutica ai 20 mg, la dose può essere gradualmente aumentata fino ad un massimo di 60 mg (vedere paragrafo 5.1 "Proprietà farmacodinamiche"). Variazioni del dosaggio devono essere effettuate con attenzione su ogni singolo individuo, per mantenere il paziente alla più bassa dose efficace.

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

*Disturbo ossessivo compulsivo*

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

Se entro 10 settimane non si osserva alcun miglioramento, il trattamento con fluoxetina deve essere riconsiderato. Se è stata ottenuta una buona risposta terapeutica, il trattamento può essere continuato ad un dosaggio adattato su base individuale. Anche se non ci sono studi sistematici che consentano di stabilire per quanto tempo continuare il trattamento con fluoxetina, il Disturbo Ossessivo Compulsivo è una condizione cronica ed è ragionevole considerare un prolungamento della terapia oltre le 10 settimane nei pazienti che rispondono al trattamento. Variazioni del dosaggio devono essere effettuate con attenzione su ogni singolo individuo, per mantenere il paziente alla più bassa dose efficace. La necessità di un trattamento deve essere rivalutata periodicamente. Nei pazienti che hanno risposto bene alla farmacoterapia alcuni clinici ritengono utile una contemporanea psicoterapia comportamentale.

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

### *Bulimia nervosa*

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

### *Adulti*

*In tutte le indicazioni:* La dose raccomandata può essere aumentata o diminuita. Non sono state sistematicamente valutate dosi superiori a 80 mg al giorno.

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

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

### *Bambini e adolescenti di 8 anni di età ed oltre (Episodio di depressione maggiore di grado da moderato a grave)*

Il trattamento deve essere iniziato e controllato sotto la supervisione dello specialista. La dose iniziale è 10 mg al giorno. Aggiustamenti posologici della dose devono essere effettuati con attenzione, su base individuale, per mantenere il paziente alla dose minima efficace.

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

### *Bambini di ridotto peso corporeo*

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

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

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

Una dose più bassa o meno frequente (per es. 20 mg a giorni alterni) deve essere presa in considerazione nei pazienti con insufficienza epatica (vedere paragrafo 5.2 Proprietà farmacocinetiche), o nei pazienti in cui vi è la possibilità di un'interazione tra Azur e medicinali assunti in associazione (vedere paragrafo 4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione).

### *Sintomi da sospensione osservati all'interruzione del trattamento con Azur:*

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

## **4.3. Controindicazioni**

Ipersensibilità verso i componenti del prodotto od altre sostanze strettamente correlate dal punto di vista chimico.

La fluoxetina non deve essere assunta contemporaneamente agli Inibitori delle MAO (vedere sezione 4.4 "Avvertenze speciali e opportune precauzioni d'impiego" e sezione 4.5 "Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione").

Generalmente controindicato in gravidanza (vedere sezione 4.6 "Gravidanza e allattamento").

Ipersensibilità alla fluoxetina o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

*Inibitori della Monoamino Ossidasi:* Casi di reazioni gravi e talvolta letali sono stati riportati in pazienti che assumevano SSRI in associazione con un inibitore della monoamino ossidasi (IMAO), e in pazienti che avevano recentemente sospeso il trattamento con un SSRI ed iniziato quello con un IMAO. Il trattamento con fluoxetina

deve essere iniziato solo 2 settimane dopo la sospensione del trattamento con un IMAO irreversibile ed un giorno dopo la sospensione in un IMAO reversibile-A.

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

Pertanto, la fluoxetina è controindicata in associazione con un IMAO 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. Se la fluoxetina viene prescritta per un lungo periodo di tempo e/o a dosaggi elevati, deve essere considerato un intervallo di tempo più lungo.

L'associazione di fluoxetina con un IMAO reversibile (ad es. moclobemide) non è raccomandata. Il trattamento con fluoxetina può essere iniziato il giorno seguente la sospensione del trattamento con un IMAO reversibile.

#### **4.4. Avvertenze speciali e opportune precauzioni d'impiego Speciali avvertenze e Precauzioni per l'uso**

##### *Avvertenze*

##### *Assunzione da parte di bambini e adolescenti di età inferiore ai 18 anni*

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

In uno studio clinico della durata di 19 settimane, nei bambini e negli adolescenti trattati con fluoxetina fu osservato una riduzione dell'altezza ed un aumento di peso (vedere paragrafo 4.8). Non è stato stabilito se c'è 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). La crescita e lo sviluppo puberale (altezza, peso e stadi azione secondo TANNER) devono pertanto essere monitorate durante e dopo il trattamento con fluoxetina. Se entrambi risultano rallentati, deve essere richiesta una valutazione pediatrica.

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

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

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

##### *Precauzioni*

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

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

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

**Malattia cardiaca:** Nessuna delle alterazioni di conduzione che portarono ad arresto cardiaco furono osservate all'ECG in 312 pazienti che avevano ricevuto fluoxetina durante studi clinici in doppio cieco. Comunque l'esperienza clinica nella malattia cardiaca acuta è limitata, per cui si consiglia cautela.

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

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

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

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

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

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

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

**Sintomi da sospensione osservati all'interruzione del trattamento con SSRI:** I sintomi da sospensione sono comuni quando il trattamento viene interrotto, specialmente se l'interruzione avviene in maniera brusca (vedere paragrafo 4.8 "Effetti indesiderati"). In studi clinici, eventi avversi osservati con l'interruzione brusca del trattamento si verificarono in circa il 60% dei pazienti in entrambi i gruppi con fluoxetina e placebo. Di questi eventi avversi, il 17% nel gruppo con fluoxetina ed il 12% nel gruppo con placebo furono di natura grave.

Il rischio di sintomi da sospensione può dipendere da parecchi fattori inclusi la durata e la dose della terapia e la velocità di riduzione della dose. Le reazioni più comunemente riportate sono capogiro, disturbi del sensorio (compresa la parestesia), disturbi del sonno (compreso insonnia e sogni vividi), astenia, agitazione o ansia, nausea e/o vomito, tremore e cefalea. Generalmente questi sintomi sono di intensità variabile da lieve a moderata, tuttavia in alcuni pazienti possono essere di intensità grave. Abitualmente questi sintomi si manifestano entro i primi giorni dall'interruzione del trattamento. Generalmente questi sintomi sono auto-limitanti ed abitualmente si risolvono entro 2 settimane, anche se in alcuni soggetti possono essere prolungati (2-3 mesi o più). Si consiglia pertanto che Azur venga gradualmente ridotto in un periodo di almeno 1-2

settimane prima dell'interruzione del trattamento, secondo le necessità del paziente (vedere "Sintomi da sospensione osservati all'interruzione del trattamento con Azur paragrafo 4.2 Posologia e modo di somministrazione").

*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 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, la fenotiazina, la maggior parte degli antidepressivi triciclici, l'aspirina, i FANS) o altri farmaci che possono aumentare il rischio di sanguinamento, così come nei pazienti con una storia di disturbi caratterizzati da sanguinamento.

*Terapia elettroconvulsiva (ECT):* In pazienti trattati con fluoxetina che ricevono un trattamento con ECT, ci sono stati rari rapporti di convulsioni prolungate, per cui si consiglia cautela.

*Erba di S. Giovanni:* Quando gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina e le preparazioni a base di erbe contenenti Erba di S. Giovanni (*Hypericum perforatum*) sono usati insieme, può verificarsi un aumento degli effetti di tipo serotoninergico, come la sindrome serotoninergica.

In rare occasioni lo sviluppo di una sindrome serotoninergica o di eventi simili alla sindrome maligna da neurolettici sono stati riportati in associazione al trattamento con fluoxetina, particolarmente quando la fluoxetina viene somministrata in associazione con altri farmaci serotoninergici (fra gli altri L-triptofano) e/o neurolettici. 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) il trattamento con fluoxetina deve essere sospeso e deve essere iniziato un trattamento sintomatico di supporto.

#### **4.5. Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione**

Studi di interazione sono stati effettuati solo negli adulti.

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

*Inibitori della Monoamino Ossidasi:* (vedere paragrafo 4.3 "Controindicazioni").

*Associazioni non raccomandate:* IMAO-Tipo A (vedere paragrafo 4.3).

*Associazioni che richiedono precauzioni per il loro impiego:*

IMAO-Tipo B (selegilina): rischio di sindrome serotoninergica. Si consiglia un monitoraggio clinico.

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

*Farmaci ad azione sul Sistema Nervoso Centrale:* La somministrazione di fluoxetina può determinare aumento dei livelli ematici di carbamazepina, aloperidolo, clozapina, alprazolam, imipramina, e desipramina; in alcuni casi sono state osservate manifestazioni cliniche di tossicità. Si consiglia pertanto di somministrare il farmaco concomitante secondo schemi terapeutici prudenti e di seguire le condizioni cliniche del paziente.

*Diazepam :* Si potrebbe verificare un allungamento degli effetti di questo farmaco.

*Farmaci serotoninergici:* La contemporanea somministrazione con farmaci serotoninergici (per es. tramadolo, triptani) può aumentare il rischio di comparsa di una sindrome serotoninergica. L'associazione con triptani aggiunge un ulteriore rischio di vasocostrizione coronarica ed ipertensione arteriosa.

*Litio e triptofano:* Quando gli SSRI sono stati somministrati in associazione a litio o triptofano si sono avuti rapporti di sindrome serotoninergica e, pertanto, il contemporaneo impiego di fluoxetina con questi farmaci

deve essere effettuato con cautela. Quando la fluoxetina viene somministrata in associazione al litio, è richiesto di effettuare un monitoraggio clinico più mirato e frequente.

*Isoenzima CYP2D6:* Poiché il metabolismo di fluoxetina (come per gli antidepressivi triciclici ed altri antidepressivi selettivi per la serotonina) interessa il sistema isoenzimatico del citocromo CYP2D6 a livello epatico, una concomitante terapia con farmaci ugualmente metabolizzati da questo sistema enzimatico può portare ad interazioni farmacologiche. La terapia concomitante con farmaci prevalentemente metabolizzati da questo isoenzima, e che hanno un indice terapeutico limitato (così come flecainide, encainide, carbamazepina ed antidepressivi triciclici), deve essere iniziata o adattata a partire dalla dose efficace più bassa. Ciò dovrà essere attuato anche se la fluoxetina è stata assunta nelle 5 settimane precedenti.

*Anticoagulanti orali:* A seguito della somministrazione contemporanea di fluoxetina ed anticoagulanti orali sono stati osservati infrequentemente effetti anticoagulanti alterati (dati di laboratorio e/o sintomi e segni clinici), che non rientrano in una categoria omogenea, ma che comprendono un aumentato sanguinamento. Quando la terapia con fluoxetina viene iniziata od interrotta nei pazienti in trattamento con warfarin, deve essere effettuato un monitoraggio attento della coagulazione (vedere paragrafo 4.4 "Avvertenze speciali e precauzioni di impiego", *Emorragia*).

*Terapia elettroconvulsiva (ECT):* In pazienti trattati con fluoxetina che ricevono un trattamento con ECT, ci sono stati rari rapporti di convulsioni prolungate, per cui si consiglia cautela.

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

*Erba di S. Giovanni:* Possono verificarsi interazioni farmacodinamiche tra fluoxetina ed il preparato a base di erbe contenente Erba di S. Giovanni (*Hypericum perforatum*), che possono portare ad un aumento degli effetti serotoninergici ed ad un aumento degli effetti indesiderati.

#### 4.6. Gravidanza ed allattamento

##### *Gravidanza:*

Nelle donne in gravidanza e allattamento il trattamento con Azur deve essere attentamente valutato dal medico ed il medicinale utilizzato solo se i benefici attesi giustificano i potenziali rischi per il feto.

Dati epidemiologici riportano un aumento del rischio di difetti cardiovascolari associati all'uso della fluoxetina durante il primo trimestre di gravidanza. Il meccanismo è sconosciuto. Nel complesso i dati suggeriscono che il rischio di avere un bambino con un difetto cardiovascolare a seguito di esposizione materna di fluoxetina è nell'ordine del 2% paragonato ad un tasso atteso dei medesimi difetti di circa l'1% nella popolazione generale.

I dati epidemiologici evidenziano che l'uso di SSRI in gravidanza, soprattutto nella fase avanzata della 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 1-2 casi di ipertensione polmonare persistente nel neonato ogni 1000 donne in gravidanza.

Inoltre, anche se la fluoxetina può essere usata durante la gravidanza, si deve prestare cautela, specialmente durante la fine della gravidanza o subito prima dell'inizio del travaglio dal momento che sono stati segnalati i seguenti effetti nei neonati: irritabilità, tremore, ipotonia, pianto persistente, difficoltà a succhiare o a dormire. Questi sintomi possono indicare sia effetti serotoninergici, sia una sindrome da astinenza. Il momento di insorgenza e la durata di questi sintomi possono essere correlati alla lunga emivita di fluoxetina (4-6 giorni) e del suo metabolita attivo, norfluoxetina (4-16 giorni).

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

*Fertilità maschile:* I dati sugli animali hanno dimostrato che fluoxetina può influire sulla qualità dello sperma (vedere paragrafo 5.3).

Nell'uomo, segnalazioni provenienti da pazienti trattati con SSRI hanno dimostrato che l'effetto sulla qualità dello sperma è reversibile.

Finora non è stato osservato impatto sulla fertilità.

#### 4.7. Effetti sulla capacità di guidare e di usare macchinari

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

#### 4.8. Effetti indesiderati

Gli effetti indesiderati possono diminuire di intensità e frequenza con il trattamento continuato e generalmente non portano ad una interruzione della terapia.

Come con altri SSRI, sono stati osservati i seguenti effetti indesiderati:

*Corpo in toto:* Manifestazioni di ipersensibilità (per es. prurito, eruzione cutanea, orticaria, reazione anafilattoide, vasculite, reazione simile alla malattia da siero, angioedema) (vedere paragrafo 4.3 "Controindicazioni" e paragrafo 4.4 "Avvertenze speciali e precauzioni di impiego"), tremori, sindrome serotoninergica, fotosensibilità e molto raramente eritema multiforme che potrebbe progredire fino alla comparsa della sindrome di Stevens-Johnson o alla necrolisi tossica epidermica (sindrome di Lyell).

*Sistema digerente:* Disturbi gastrointestinali (per es. diarrea, nausea, vomito, dispepsia, disfagia, alterazione del gusto), secchezza delle fauci. Raramente sono state riportate alterazioni dei test di funzionalità epatica. Casi molto rari di epatite idiosincrasica.

*Sistema nervoso:* Cefalea, alterazioni del sonno (per es. sogni anomali, insonnia, sonnolenza), capogiro, anoressia, affaticamento, sonnolenza (ad es. stato soporoso), euforia, movimenti anomali transitori (per es. tic nervosi, atassia, tremore, mioclono), convulsioni e raramente irrequietezza psicomotoria/acatisia (vedere paragrafo 4.4 "Avvertenze speciali e precauzioni di impiego"). Molto raramente sindrome serotoninergica.

*Sistema cardiovascolare:* Angina pectoris, aritmie, blocco atrioventricolare di 1° grado, ipotensione, ipertensione.

*Disturbi psichiatrici:* Allucinazioni, reazione maniacale, stato confusionale, agitazione, ansia e sintomi associati (per es. nervosismo), disturbi della concentrazione e del processo cognitivo (per es. depersonalizzazione), attacchi di panico, comportamento e pensieri suicidari (questi sintomi possono esser dovuti ad una malattia di base).

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

*Sistema urogenitale:* Ritenzione urinaria ed alterata frequenza urinaria.

*Disturbi dell'apparato riproduttivo:* disfunzione sessuale (eiaculazione ritardata od assente, anorgasmia), priapismo, galattorrea, iperprolattinemia.

*Miscellanea:* Alopecia, sbadiglio, anomalie della visione (per es. visione offuscata, midriasi), sudorazione, vasodilatazione, artralgia, mialgia, ipotensione posturale, ecchimosi, ipoglicemia, ipokalemia. Raramente sono state riportate altre manifestazioni emorragiche (per es. emorragie ginecologiche, sanguinamenti a carico del tratto gastrointestinale ed altri sanguinamenti a livello cutaneo o mucoso) (vedere paragrafo 4.4 "Avvertenze speciali e precauzioni di impiego", *Emorragia*).

*Iponatremia:* Raramente è stata riportata iposodiemia (incluso valori di sodiemia inferiori a 110 mmol/l), risultata essere reversibile con l'interruzione di fluoxetina. Alcuni casi furono probabilmente dovuti alla sindrome da inappropriata secrezione di ormone antidiuretico. La maggior parte delle segnalazioni furono riscontrate nei pazienti più anziani, e nei pazienti in trattamento con diuretici o con riduzione della volemia per qualsiasi altro motivo.

*Sistema respiratorio:* Faringite, dispnea. Raramente sono stati riportati eventi polmonari (comprendenti processi infiammatori di istopatologia variabile e/o fibrosi). La dispnea può essere il solo sintomo premonitore.

*Fratture ossee:* gli studi epidemiologici, condotti principalmente in pazienti con 50 anni di età ed oltre, mostrano un aumento del rischio di fratture ossee nei pazienti trattati con SSRI e antidepressivi triciclici (TCA). Il meccanismo che causa tale rischio non è noto.

*Sintomi da sospensione osservati all'interruzione del trattamento con fluoxetina:* L'interruzione del trattamento con fluoxetina porta comunemente alla comparsa di sintomi da sospensione. Le reazioni più comunemente riportate sono capogiro, disturbi del sensorio (compresa la parestesia), disturbi del sonno (compreso insonnia e sogni vividi), astenia, agitazione o ansia, nausea e/o vomito, tremore e cefalea. Generalmente questi sintomi sono di intensità variabile da lieve a moderata e sono auto-limitanti, tuttavia in alcuni pazienti possono essere di intensità grave e/o prolungati (vedere paragrafo 4.4 "Avvertenze speciali e precauzioni di impiego"). Si raccomanda pertanto di effettuare un'interruzione graduale mediante una progressiva riduzione della dose quando il trattamento con Azur non è più necessario (vedere paragrafo 4.2 "Posologia e modo di somministrazione" e paragrafo 4.4 "Avvertenze speciali e precauzioni di impiego").

*Bambini e adolescenti (vedere paragrafo 4.4):*

In studi clinici pediatrici i comportamenti correlati al suicidio (tentativo di suicidio e pensieri suicidari) ed atteggiamento ostile sono stati più frequentemente osservati nei bambini e adolescenti trattati con antidepressivi rispetto a quelli trattati con placebo.

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

In studi clinici pediatrici, sono state segnalate reazioni maniacali, incluse mania e ipomania (2,6% nei pazienti trattati con fluoxetina vs. 0% nei controlli con placebo), portando ad una interruzione del trattamento nella maggior parte dei casi. Questi pazienti non avevano avuto precedenti episodi di ipomania/mania.

Dopo 19 settimane di trattamento, pazienti pediatrici trattati con fluoxetina nel corso di uno studio clinico riportarono una media di 1,1 cm in meno in altezza ( $p=0.004$ ) e 1,1 Kg in meno di peso ( $p=0.008$ ) rispetto ai soggetti trattati con placebo. Nell'impiego clinico sono stati riportati anche casi isolati di ritardo di crescita.

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

In studi clinici in pediatria, il trattamento con fluoxetina fu associato con una riduzione dei livelli ematici di fosfatasi alcalina.

#### **4.9. Sovradosaggio**

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 all'arresto cardiaco, disfunzione polmonare e segni di una condizione alterata del SNC variabili dall'eccitazione al coma. Esito fatale attribuito a sovradosaggio di fluoxetina da sola è stato estremamente raro. Si consiglia di tenere sotto controllo la funzionalità cardiaca ed i segni vitali, oltre a misure generali sintomatiche e di supporto. Non si conoscono antidoti specifici.

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

### **5.0 PROPRIETA' FARMACOLOGICHE**

#### **5.1. Proprietà farmacodinamiche**

Codice ATC: N06AB03

La fluoxetina (INN) è un Inibitore selettivo della ricaptazione della serotonina.

La fluoxetina è una ( $\pm$ )-N-metil-3-fenil-3-[(a,a,a,-trifluoro-p-tolil)-ossi]-propilamina cloridrato a struttura non triciclica la cui azione antidepressiva è presumibilmente legata alla inibizione dell'uptake della serotonina nei neuroni centrali. In studi sulle piastrine umane, è stato dimostrato che la fluoxetina blocca l'uptake della serotonina nelle piastrine.

Gli studi su animali ugualmente suggeriscono che la fluoxetina esplica un'azione inibitoria sull'uptake della serotonina molto più potente di quella esercitata sull'uptake delle altre monoamine.

E' stato ipotizzato che un'azione antagonista sui recettori muscarinici, istaminici e alfa<sub>1</sub>-adrenergici sia responsabile dei vari effetti anticolinergici e cardiovascolari degli antidepressivi triciclici classici. La fluoxetina si lega molto meno dei farmaci triciclici a questi e ad altri recettori di membrana.

#### **5.2. Proprietà farmacocinetiche**

L'assorbimento dopo somministrazione orale è rapido e completo. Nell'uomo, dopo una singola dose di 40 mg, si osservano picchi plasmatici di fluoxetina compresi fra 15 e 55 ng/ml dopo 6-8 ore.

Le preparazioni di fluoxetina in capsule, compresse solubili ed in soluzione per uso orale sono bioequivalenti.

La fluoxetina può essere somministrata durante o fuori dei pasti poiché il cibo non altera la biodisponibilità sistemica, anche se può rallentare lievemente l'assorbimento.

La fluoxetina viene metabolizzata nel fegato prevalentemente in norfluoxetina ed in altri metaboliti inattivi successivamente escreti dal rene.

La fluoxetina si distribuisce diffusamente nell'organismo ed è ampiamente legata alle proteine plasmatiche.

L'emivita di eliminazione della fluoxetina è di 4-6 giorni, mentre quella del suo metabolita attivo è di 4-16 giorni (tali valori possono risultare ulteriormente prolungati in pazienti con deficit del sistema enzimatico P450IID6). Ciò determina un significativo accumulo di questi prodotti attivi nell'impiego cronico. Le concentrazioni plasmatiche all'equilibrio sono raggiunte solo dopo settimane di trattamento.

La seguente tabella riassume le caratteristiche farmacocinetiche più salienti.

METABOLITA ATTIVO	NORFLUOXETINA
LEGAME CON LE SIEROPROTEINE	94,5%
PICCO DEI LIVELLI SIERICI (dopo singola dose)	6-8 ore
EMIVITA PLASMATICA	
- FLUOXETINA	4-6* giorni
- NORFLUOXETINA	4-16* giorni
CONCENTRAZIONE PLASMATICA DI EQUILIBRIO	2-4 settimane
VOLUME DI DISTRIBUZIONE	20-45 L/Kg
CLEARANCE PLASMATICA	
- FLUOXETINA	20 L/ora
- NORFLUOXETINA	9 L/ora

\* Tali valori possono risultare ulteriormente prolungati in pazienti con deficit del sistema enzimatico P450IID6.

La presenza di insufficienza epatica può ostacolare l'eliminazione della fluoxetina.

Nei pazienti con insufficienza renale grave può verificarsi un ulteriore accumulo di fluoxetina o dei suoi metaboliti.

### 5.3. Dati preclinici di sicurezza

Nelle prove di tossicità per somministrazione singola e ripetuta, sub-acuta e cronica, in diverse specie animali inclusi i primati, sia la fluoxetina che il suo metabolita attivo norfluoxetina hanno dimostrato un elevato grado di tollerabilità.

Le DL<sub>50</sub> (mg/Kg) per somministrazione acuta sono state:

<i>Fluoxetina</i>	<i>Via orale</i>	<i>Via endovenosa</i>
Topo	248,3 ± 13,7	44,8 ± 1,5
Ratto	468,6 ± 33,1	34,8 ± 1,3
Gatto	>50	-
Cane	>100	-
<i>Norfluoxetina</i>		
Topo	360	42
Ratto	-	37

Le dosi acute che causano fenomeni tossici sono diverse volte più elevate rispetto alle dosi terapeutiche nell'uomo (0,3-1,0 mg/Kg/die). Gli eventuali effetti tossici riscontrati nelle prove di tossicità cronica (anoressia, perdita di peso, fosfolipidosi in alcune specie animali) si sono dimostrati reversibili con l'interruzione del trattamento.

Studi sulla riproduzione: la fluoxetina, alle dosi saggiate, non influisce sulla fertilità e sulla capacità riproduttiva.

Studi su animali adulti

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

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

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

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

Studi di teratogenesi: la fluoxetina non influisce sfavorevolmente sullo sviluppo prenatale o sul peso dei feti, e non sono stati notati effetti teratogeni significativi.

Studi di mutagenesi: sia in vitro che in vivo la fluoxetina e la norfluoxetina sono prive di effetti mutageni.

Studi di cancerogenesi: con dosi medie circa dieci volte la dose giornaliera proposta nell'uomo per un periodo di 2 anni, non sono stati osservati effetti cancerogeni nel ratto e nel topo.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1. Lista degli eccipienti**

Amido di mais, Dimeticone, Gelatina, Titanio diossido.

### **6.2. Incompatibilità**

Non riferite.

### **6.3. Periodo di validità**

2 anni.

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

Conservare a temperatura inferiore a 30°C.

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

Astuccio di cartone litografato da 28 capsule contenente 1 foglio illustrativo.

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

Nessuna istruzione particolare

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

BIORES ITALIA S.r.l. – Via Vittorio Grassi n. 13 – 00155 Roma

## **8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

*AZUR 20 mg capsule – 28 capsule rigide*

A.I.C. n.: 034375030

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

22.11.2000

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

Luglio 2012