

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Fluoxetina Mylan Generics 20 mg capsule rigide.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni capsula contiene 20 mg di fluoxetina nella forma di fluoxetina cloridrato.

Eccipiente con effetto noto:

Ogni capsula contiene 139,64 mg lattosio

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Capsula rigida.

Capsula rigida di gelatina con corpo di colore verde chiaro opaco e con testa rosso porpora opaco; "FL20" è stampato in nero sul corpo della capsula e "α" sulla testa.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Adulti:

Episodi di depressione maggiore.

Disturbo ossessivo compulsivo.

Bulimia nervosa: Fluoxetina Mylan Generics è indicata in associazione alla psicoterapia per la riduzione delle abbuffate ("binge-eating") e delle condotte di eliminazione ("purging activity").

Bambini e adolescenti di 8 anni di età ed oltre:

Episodi di depressione maggiore di grado da moderato a grave, se la depressione non risponde alla psicoterapia dopo 4-6 sedute. La terapia con antidepressivi deve essere proposta ad un bambino o ad una persona giovane con depressione da moderata a grave solo in associazione con una contemporanea psicoterapia.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Episodi di depressione maggiore:

Adulti ed anziani: la dose raccomandata è di 20 mg/die. Il dosaggio deve essere ripreso in esame ed adattato, ove necessario, entro 3 o 4 settimane dall'inizio della terapia e da allora in poi ogni volta che venga giudicato clinicamente appropriato. Sebbene alle dosi più alte vi possa essere un potenziale maggiore di comparsa di effetti indesiderati, in alcuni pazienti, per i quali vi sia una risposta insufficiente alla dose da 20 mg, è possibile aumentare gradualmente detta dose fino ad un massimo di 60 mg (vedere paragrafo 5.1).

Le variazioni del dosaggio devono essere effettuate con cautela, adattandole su base individuale, in modo da mantenere il paziente alla più bassa dose efficace.

I pazienti affetti da depressione devono essere sottoposti a terapia per un periodo di tempo sufficiente di almeno 6 mesi in modo da assicurare la scomparsa dei sintomi.

Disturbo Ossessivo Compulsivo:

Adulti ed Anziani: la dose raccomandata è di 20 mg/die. Sebbene alle dosi più alte vi possa essere un potenziale maggiore di comparsa di effetti indesiderati, in alcuni pazienti, per i quali dopo due settimane vi sia una risposta insufficiente alla dose da 20 mg, è possibile aumentare gradualmente detta dose fino ad un massimo di 60 mg.

Se entro 10 settimane non si osserva un miglioramento, il trattamento con fluoxetina deve essere ripreso in esame. Se è stata ottenuta una buona risposta terapeutica, il trattamento può essere continuato ad un dosaggio adattato su base individuale. Sebbene non vi siano studi sistematici che consentano di stabilire per quanto tempo continuare il trattamento con fluoxetina, il Disturbo Ossessivo Compulsivo è una condizione cronica ed è ragionevole considerare un prolungamento della terapia oltre le 10 settimane nei pazienti che rispondono al trattamento. Le variazioni del dosaggio devono essere effettuate con attenzione su ogni singolo individuo, per mantenere il paziente alla più bassa dose efficace. La necessità di un trattamento deve essere rivalutata periodicamente. Nei pazienti che hanno risposto bene alla farmacoterapia, alcuni clinici ritengono utile 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 consiglia una dose di 60 mg/die. Nella bulimia nervosa non è stata dimostrata una efficacia nel lungo termine (oltre i 3 mesi).

Tutte le indicazioni:

Adulti

La dose consigliata può essere aumentata o diminuita. Non sono state sistematicamente valutate dosi superiori a 80 mg/die.

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.

Popolazione pediatrica

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

Il trattamento deve essere iniziato e controllato sotto la supervisione dello specialista. La dose iniziale è 10 mg al giorno somministrati come 2,5 ml di Fluoxetina soluzione orale. Aggiustamenti della dose devono essere effettuati con attenzione, su base individuale, per mantenere il paziente alla dose minima efficace. Dopo una-due settimane, la dose può essere aumentata a 20 mg al giorno. L'esperienza clinica con dosi giornalieri superiori ai 20 mg è minima. Esistono solo dati limitati sul trattamento oltre le 9 settimane.

Bambini di peso corporeo inferiore:

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

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

Pazienti anziani:

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

Compromissione epatica

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), o nei pazienti in cui vi è la possibilità di un'interazione tra Fluoxetina Mylan Generics e medicinali assunti in concomitanza (vedere paragrafo 4.5).

Sintomi da sospensione verificatisi alla sospensione di Fluoxetina: è necessario evitare la sospensione improvvisa. Quando si interrompe il trattamento con Fluoxetina la dose deve essere gradualmente ridotta per un periodo di almeno una o due settimane al fine di ridurre il rischio di reazioni da sospensione (vedere paragrafi 4.4 e 4.8). Qualora si presentassero sintomi intollerabili a seguito di una diminuzione nella dose o alla sospensione del trattamento, si può riprendere in esame la possibilità di riprendere la dose precedentemente prescritta. In seguito, il medico può continuare a ridurre la dose, ma con una velocità più graduale.

Modo di somministrazione

Per somministrazione orale.

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

4.3 Controindicazioni

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

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

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

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Popolazione pediatrica - bambini e adolescenti di età inferiore ai 18 anni.

Comportamenti suicidari (tentativi di suicidio e ideazione suicidaria) e ostilità (essenzialmente aggressività, comportamento di opposizione e collera) sono stati osservati con maggiore frequenza negli studi clinici effettuati su bambini e adolescenti trattati con antidepressivi rispetto a quelli trattati con placebo. La fluoxetina deve essere utilizzata 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 usata in altre indicazioni. Qualora, in base ad esigenze mediche, dovesse essere presa la decisione di effettuare il trattamento, il paziente deve essere sorvegliato attentamente per quanto concerne la comparsa di sintomi suicidari. Per di più, 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 si è osservato una riduzione dell'altezza ed un aumento di peso (vedere paragrafo 5.1). 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 stadiazione secondo TANNER) devono pertanto essere monitorati durante e dopo il trattamento con fluoxetina. Se entrambi risultano rallentati, deve essere richiesta una valutazione pediatrica.

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

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

Suicidio/Ideazione suicidaria o peggioramento clinico

La depressione è associata ad aumentato rischio di pensieri suicidari, autolesionismo e suicidio (suicidio/eventi correlati). Tale rischio persiste fino a che si verifichi una remissione significativa. Poiché possono non verificarsi miglioramenti durante le prime settimane di trattamento o in quelle immediatamente successive, i pazienti devono essere attentamente controllati fino ad avvenuto miglioramento. E' esperienza clinica generale che il rischio di suicidio può aumentare nelle prime fasi del miglioramento.

Altre patologie psichiatriche per le quali e' prescritta la fluoxetina, possono anche essere associate ad un aumentato rischio di comportamento suicidario. Inoltre, queste patologie possono essere associate al disturbo depressivo maggiore. Quando si trattano pazienti con disturbi depressivi maggiori si devono, pertanto, osservare le stesse precauzioni seguite durante il trattamento di pazienti con altre patologie psichiatriche.

Pazienti con anamnesi positiva per comportamento o pensieri suicidari, o che manifestano un grado significativo di ideazione suicidaria prima dell'inizio del trattamento, sono a rischio maggiore di ideazione suicidaria o di tentativi di suicidio, e devono essere attentamente controllati durante il trattamento. Una metanalisi degli studi clinici condotti con farmaci antidepressivi in confronto con placebo nella terapia di disturbi psichiatrici, ha mostrato un aumento del rischio di comportamento suicidario nella fascia di età inferiore a 25 anni dei pazienti trattati con antidepressivi rispetto al placebo.

La terapia farmacologica con antidepressivi deve essere sempre associata ad una stretta sorveglianza dei pazienti, in particolare di quelli ad alto rischio, specialmente nelle fasi iniziali del trattamento e dopo cambiamenti di dose. I pazienti (o chi si prende cura di loro) devono essere avvertiti della necessità di monitorare e di riportare immediatamente al proprio medico curante qualsiasi peggioramento del quadro clinico, l'insorgenza di comportamento o pensieri suicidari o di cambiamenti comportamentali.

Effetti cardiovascolari:

Casi di prolungamento dell'intervallo QT e di aritmia ventricolare, inclusa la torsione di punta, sono stati riportati dopo la commercializzazione (vedere paragrafi 4.5, 4.8 e 4.9).

La fluoxetina deve essere usata con cautela in pazienti con condizioni quali la sindrome congenita dell'intervallo QT prolungato, con anamnesi familiare di prolungamento dell'intervallo QT o altre condizioni cliniche che predispongono alle aritmie (ad es. ipopotassiemia, ipomagnesemia, bradicardia, infarto acuto del miocardio o insufficienza cardiaca scompensata) oppure aumentata esposizione alla fluoxetina (ad es. insufficienza epatica), o uso concomitante con medicinali noti per indurre un prolungamento dell'intervallo QT e/o "torsione di punta" (vedere paragrafo 4.5).

Se vengono trattati pazienti con malattia cardiaca stabile, l'esecuzione di un ECG deve essere considerata prima dell'inizio del trattamento.

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

Inibitori irreversibili non selettivi delle Monoamino Ossidasi (ad es. iproniazide):

Alcuni casi di reazioni gravi e talvolta letali sono stati riportati in pazienti che assumevano un SSRI in combinazione con un inibitore irreversibile non selettivo delle monoamino ossidasi (IMAO).

Questi casi si sono presentati con caratteristiche simili alla sindrome serotoninergica (che possono essere confusi, o essere diagnosticati come, sindrome maligna da neurolettici). La ciproeptadina 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 irreversibile non selettivo (vedere paragrafo 4.3). Poiché l'effetto di quest'ultimo ha una durata di 2 settimane, il trattamento con fluoxetina deve iniziare solo 2 settimane dopo la sospensione di un IMAO irreversibile non selettivo. Allo stesso modo, devono trascorrere almeno 5 settimane dopo la sospensione del trattamento con fluoxetina prima dell'inizio della terapia con un IMAO irreversibile, non selettivo.

Eventi simili alla sindrome serotoninergica o neurolettica maligna

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 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.

Mania:

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

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 state riportate 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.

Convulsioni:

Le convulsioni costituiscono un rischio potenziale con i medicinali antidepressivi. Pertanto, come per altri antidepressivi, fluoxetina deve essere somministrata con cautela nei pazienti con anamnesi di convulsioni. Il trattamento deve essere sospeso in qualunque paziente che manifesti la comparsa di convulsioni o in cui si osservi un aumento nella frequenza delle convulsioni. La somministrazione di fluoxetina deve essere evitata in pazienti con disturbi convulsivi instabili/epilessia ed i pazienti con epilessia controllata devono essere attentamente monitorati (vedere paragrafo 4.5).

Terapia elettroconvulsivante (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.

Tamoxifene:

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

Acatisia/agitazione psicomotoria:

l'utilizzo di fluoxetina è stato associato allo sviluppo di acatisia, caratterizzato da una irrequietezza soggettivamente spiacevole od angosciante e necessità di muoversi spesso accompagnata da incapacità di sedersi o restare immobile. È più probabile che tali sintomi si presentino entro le prime settimane di trattamento. Nei pazienti che sviluppano tali sintomi, l'aumento della dose può essere dannoso.

Diabete:

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

Funzionalità Epatica/Renale:

La fluoxetina è ampiamente metabolizzata dal fegato ed eliminata dai reni. Nei pazienti con disfunzione epatica significativa è consigliata una dose più bassa, per es. un dosaggio a giorni alterni. Quando fu somministrata fluoxetina 20 mg/die 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.

Eruzione cutanea e reazioni allergiche:

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

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

Disfunzione sessuale

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

Sintomi da sospensione comparsi alla sospensione della terapia con SSRI: alla sospensione del trattamento è comune l'insorgere di sintomi da sospensione, in particolar modo se la sospensione è improvvisa (vedere paragrafo 4.8). Nelle sperimentazioni cliniche, gli eventi avversi rilevati alla sospensione del trattamento si sono presentati nel 60% circa dei pazienti sia nel gruppo fluoxetina che nel gruppo placebo. Di tali eventi avversi, il 17% del gruppo fluoxetina e il 12% del gruppo placebo erano di carattere grave.

Il rischio di sintomi da sospensione può dipendere da vari fattori, comprese durata e dose della terapia e velocità di riduzione della dose. Capogiri, disturbi sensoriali (compresa parestesia), disturbi del sonno (compresa insonnia ed incubi), astenia, agitazione od ansia, nausea ed/o vomito, tremori e cefalea sono le reazioni più comunemente riferite. Generalmente, tali sintomi sono da lievi a moderati; tuttavia, in alcuni pazienti essi possono essere di grave intensità. Essi compaiono solitamente entro i primi giorni dalla sospensione del trattamento. In generale tali sintomi sono autolimitanti e si risolvono solitamente entro 2 settimane, sebbene in alcuni pazienti essi possono prolungarsi (2-3 mesi o più). Qualora si debba sospendere il trattamento si consiglia pertanto di ridurre gradualmente il dosaggio di fluoxetina lungo un periodo di almeno una o due settimane, conformemente alle necessità del paziente (vedere paragrafo 4.2).

Midriasi: è stata rilevata midriasi in associazione con la fluoxetina, quindi, si deve fare attenzione nel prescrivere fluoxetina in pazienti con aumento della pressione intraoculare o in quelli a rischio di glaucoma ad angolo chiuso.

Lattosio: i pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, deficit di lattasi di Lapp o sindrome 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 tra farmaci di tipo farmacodinamico o farmacocinetico (per es. nel cambiare da fluoxetina ad altri antidepressivi).

Associazioni controindicate

Inibitori irreversibili non selettivi della Monoamino Ossidasi (ad es. iproniazide):

Alcuni casi di reazioni gravi e talvolta letali sono stati riportati in pazienti che assumevano un SSRI in combinazione con un inibitore irreversibile non selettivo delle monoamino ossidasi (IMAO).

Questi casi si sono presentati con caratteristiche simili alla sindrome serotoninergica (che possono essere confusi, o 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 irreversibile non selettivo (vedere paragrafo 4.3). Poiché l'effetto di quest'ultimo ha una durata di 2 settimane, il trattamento con fluoxetina deve iniziare solo 2 settimane dopo la sospensione di un IMAO irreversibile non selettivo. Allo stesso modo, devono trascorrere almeno 5 settimane dopo la sospensione del trattamento con fluoxetina prima dell'inizio della terapia con un IMAO.

Metoprololo usato nell'insufficienza cardiaca: rischio di eventi avversi da metoprololo, inclusa bradicardia eccessiva, può essere aumentato a causa dell'inibizione del suo metabolismo causata dalla fluoxetina (vedere paragrafo 4.3).

Associazioni non consigliate

Tamoxifene: È stata riportata in letteratura l'interazione farmacocinetica tra inibitori del CYP2D6 ed il tamoxifene, mostrando una riduzione del 65-75% dei livelli plasmatici di una delle forme più attive del tamoxifene, cioè l'endoxifene. La ridotta efficacia del tamoxifene è stata rilevata in alcuni studi con l'uso concomitante di alcuni antidepressivi SSRI. Poiché non si può escludere un effetto ridotto del tamoxifene, la co-somministrazione con potenti inibitori del CYP2D6 (tra cui fluoxetina) deve, quando possibile, essere evitata (vedere paragrafo 4.4).

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

IMAO-A inclusi moclobenide, linezolid e metiltionina cloridrato (blu di metilene): rischio di sindrome serotoninergica che comprende diarrea, tachicardia, sudorazione, tremore, confusione o coma. Se l'uso concomitante di queste sostanze attive con fluoxetina non può essere evitato, deve essere intrapreso un attento monitoraggio clinico e gli agenti concomitanti devono essere iniziati alla dose raccomandata più bassa (vedere paragrafo 4.4). Il trattamento con fluoxetina può iniziare nel giorno successivo dopo la sospensione di un IMAO reversibile (ad es. moclobemide).

Mequitazina. Il rischio di eventi avversi da mequitazina (come il prolungamento del tratto QT) può aumentare a causa di un'inibizione del suo metabolismo da parte della fluoxetina.

Associazioni che richiedono cautela

Fenitoina: alterazioni dei livelli ematici sono state osservate nell'associazione con fluoxetina. In alcuni casi si sono verificate manifestazioni di tossicità. Si deve considerare l'uso di uno schema di titolazione conservativa del farmaco concomitante e il monitoraggio dello stato clinico.

Farmaci serotoninergici (litio, tramadolo, triptani, triptofano, selegilina (IMAO-B), Erba di S. Giovanni (Hypericum perforatum): vi sono state segnalazioni di sindrome serotoninergica lieve quando gli SSRI sono stati somministrati assieme a farmaci che hanno effetto serotoninergico. Pertanto, l'uso concomitante di fluoxetina con questi farmaci deve essere intrapreso con cautela, con attento e più frequente monitoraggio clinico (vedere paragrafo 4.4).

L'uso con i triptani comporta il rischio addizionale di vasocostrizione coronarica ed ipertensione.

Prolungamento dell'intervallo QT: non sono stati condotti studi di farmacocinetica e farmacodinamica tra fluoxetina e altri medicinali che prolungano l'intervallo QT. Non può essere escluso un effetto additivo tra la fluoxetina e questi medicinali. Pertanto, si deve usare con cautela la co-somministrazione di fluoxetina con medicinali che prolungano l'intervallo QT, come antiaritmici di classe IA e III, antipsicotici (ad es. derivati fenotiazinici, pimozide, aloperidolo), antidepressivi triciclici, alcuni agenti antimicrobici (ad es.

sparfloxacin, moxifloxacin, eritromicina i.v., pentamidina), trattamenti anti-malarici, in particolare l'alofantrina, alcuni antistaminici (astemizolo, mizolastina) (vedere paragrafi 4.4, 4.8 e 4.9).

Farmaci che influenzano l'emostasi (anticoagulanti orali, qualunque sia il loro meccanismo di azione, antiaggreganti piastrinici inclusa l'aspirina ed i FANS): rischio di aumentato sanguinamento. Deve essere eseguito un monitoraggio clinico ed un più frequente monitoraggio dell'INR con gli anticoagulanti orali. Può essere opportuno un aggiustamento della dose durante il trattamento con fluoxetina e dopo la sua sospensione (vedere paragrafi 4.4 e 4.8). La terapia con warfarin deve ricevere un attento monitoraggio della coagulazione quando la fluoxetina viene iniziata o sospesa (vedere paragrafo 4.4).

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

Farmaci che inducono iposodiemia: l'iposodiemia è un effetto indesiderabile della fluoxetina. L'uso in associazione con altri agenti associati all'iposodiemia (ad es. diuretici, desmopressina, carbamazepina ed oxcarbazepina) può portare ad un rischio aumentato (vedere paragrafo 4.8).

Farmaci che abbassano la soglia convulsiva: le convulsioni sono un effetto indesiderabile della fluoxetina. L'uso in associazione con altri agenti che possono abbassare la soglia convulsiva (ad es. TCE, altri SSRI, fenotiazine, butirrofenoni, meflochina, cloroquina, bupropione, tramadolo)) può portare ad un aumento del rischio.

Altri farmaci metabolizzati dal CYP2D6: la fluoxetina è un forte inibitore dell'enzima CYP2D6, pertanto la terapia concomitante con farmaci metabolizzati anche da questo sistema enzimatico, può portare a interazioni farmacologiche, in particolare quelli che hanno un indice terapeutico stretto (come flecainide, propafenone e nebivololo) e quelli che sono titolati, ma anche con atomoxetina, carbamazepina, antidepressivi triciclici e risperidone. Questi devono iniziare o essere aggiustati al livello inferiore del loro intervallo terapeutico. Questo si applica anche se la fluoxetina è stata presa nelle precedenti 5 settimane.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Alcuni studi epidemiologici suggeriscono un aumentato rischio di malformazioni cardiovascolari associate all'assunzione di fluoxetina durante il primo trimestre. Il meccanismo non è noto. L'insieme dei dati suggerisce che il rischio di avere un neonato con malformazioni cardiovascolari in seguito a esposizione materna alla fluoxetina è dell'ordine del 2/100 confrontata nella popolazione generale per queste malformazioni con una frequenza attesa di 1/100.

Dati epidemiologici evidenziano che l'uso di inibitori selettivi del reuptake della serotonina (SSRIs) in gravidanza, soprattutto verso il termine della gravidanza, può aumentare il rischio di ipertensione polmonare persistente nel neonato (IPPN). Il rischio osservato è stato di circa 5 casi ogni 1000 gravidanze. Nella popolazione generale, si verificano 1-2 casi di IPPN su 1000 gravidanze.

Fluoxetina non deve essere usata in gravidanza salvo nel caso in cui la condizione clinica della donna richieda il trattamento con fluoxetina e giustifichi il potenziale rischio per il feto. L'interruzione brusca della terapia deve essere evitata durante la gravidanza (vedere paragrafo 4.2). Se la fluoxetina viene utilizzata durante la gravidanza, deve essere usata cautela, specialmente nelle ultime fasi di gravidanza o subito prima dell'inizio del travaglio del parto poiché nei neonati sono stati riportati alcuni altri effetti: irritabilità, tremore, ipotonia, pianto persistente, difficoltà a succhiare o a dormire. Questi sintomi possono indicare sia effetti serotoninergici, sia una sindrome da sospensione. Il momento di insorgenza e la durata di questi sintomi possono essere correlati alla lunga emivita di fluoxetina (4-6 giorni) e del suo metabolita attivo, norfluoxetina (4-16 giorni).

Allattamento al seno

È noto che la fluoxetina ed il suo metabolita attivo norfluoxetina vengono escreti nel latte materno umano. Eventi avversi sono stati riportati nei neonati allattati al seno. Se il trattamento con fluoxetina è ritenuto

necessario, deve essere presa in considerazione la sospensione dell'allattamento al seno; comunque, se l'allattamento al seno viene continuato, deve essere prescritta la più bassa dose efficace di fluoxetina.

Fertilità

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

Nell'uomo, segnalazioni provenienti da pazienti trattati con SSRI hanno dimostrato che l'effetto sulla qualità dello sperma è reversibile. Finora non è stato osservato impatto sulla fertilità.

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

La fluoxetina ha un'influenza nulla o trascurabile sulla capacità di guidare e usare macchinari. Anche se è stato dimostrato che la fluoxetina non interferisce con la performance psicomotoria nei volontari sani, qualsiasi farmaco psicoattivo può alterare il giudizio o le capacità professionali. I pazienti devono essere avvertiti di evitare di guidare un veicolo o di operare con macchinari pericolosi finché siano ragionevolmente consapevoli che la loro performance non sia alterata.

4.8 Effetti indesiderati

a) Sommario del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse più comunemente riportate nei pazienti trattati con fluoxetina sono state: cefalea, nausea, insonnia, stanchezza e diarrea. Gli effetti indesiderati possono diminuire di intensità e frequenza con la continuazione del trattamento e non comportano generalmente un'interruzione della terapia.

b) Tabulazione delle reazioni avverse

La tabella seguente riporta le reazioni avverse osservate con il trattamento con fluoxetina negli adulti e nella popolazione pediatrica. Alcune di queste reazioni avverse sono in comune con altri SSRI.

Le seguenti frequenze sono state calcolate da studi clinici negli adulti (n=9297) e dalle segnalazioni spontanee.

Valutazione della frequenza: Molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100, \leq 1/10$), non comune ($\geq 1/1,000, \leq 1/100$), raro ($\geq 1/10,000, \leq 1/1,000$).

All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

Molto comune	Comune	Non comune	Raro
<i>Patologie del sistema emolinfopoietico</i>			
			Trombocitopenia Neutropenia Leucopenia
<i>Disturbi del sistema immunitario</i>			
			Reazione anafilattica Malattia del siero
<i>Patologie endocrine</i>			
			Anomala secrezione dell'ormone antidiuretico
<i>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</i>			
	Diminuzione dell'appetito ¹		Iponatremia
<i>Disturbi psichiatrici</i>			
Insonnia ²	Ansia Nervosismo Irrequietezza	Depersonalizzazione Umore elevato Euforia	Ipomania Mania Allucinazioni

	Tensione Riduzione della libido ³ Disturbi del sonno Sogni anomali ⁴	Pensieri anomali Orgasmo anomalo ⁵ Bruxismo Pensieri e comportamenti suicidari ⁶	Agitazione Attacchi di panico Confusione Disfemia Aggressività
<i>Patologie del sistema nervoso</i>			
Cefalea	Disturbi dell'attenzione Capogiri Disgeusia Letargia Sonnolenza ⁷ Tremore	Iperattività psicomotoria Discinesia Atassia Disturbi dell'equilibrio Mioclono Compromissione della memoria	Convulsioni Acatisia Sindrome buccoglossale Sindrome serotoninergica
<i>Patologie dell'occhio</i>			
	Visione offuscata	Midriasi	
<i>Patologie dell'orecchio e del labirinto</i>			
		Tinnito	
<i>Patologie cardiache</i>			
	Palpitazioni Prolungamento dell'intervallo QT all'ECG (QTcF \geq 450 msec) ⁸		Aritmia ventricolare, inclusa la "torsione di punta"
<i>Patologie vascolari</i>			
	Rossore ⁹	Ipotensione	Vasculite Vasodilatazione
<i>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</i>			
	Sbadiglio	Dispnea Epistassi	Faringite Eventi polmonari (processi infiammatori di istopatologia variabile e/o fibrosi) ¹⁰
<i>Patologie gastrointestinali</i>			
Diarrea Nausea	Vomito Dispepsia Bocca secca	Disfagia Emorragia gastrointestinale ¹¹	Dolore esofageo
<i>Patologie epatobiliari</i>			
			Epatite idiosincratca
<i>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</i>			
	Eruzione cutanea ¹² Orticaria Prurito Iperidrosi	Alopecia Maggiore tendenza alla formazione di lividi Sudore freddo	Angioedema Ecchimosi Reazione di fotosensibilità Porpora Eritema multiforme Sindrome di Stevens-Johnson Necrolisi epidermica tossica (Sindrome di Lyell)
<i>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</i>			
	Artralgia	Contrazioni muscolari	Mialgia
<i>Patologie renali e urinarie</i>			
	Minzione frequente ¹³	Disuria	Ritenzione urinaria Disturbi della minzione
<i>Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella</i>			
	Emorragie ginecologiche ¹⁴ Disfunzione erettile	Disfunzione sessuale	Galattorrea Iperprolattinemia Priapismo

	Disturbi dell'Eiaculazione ¹⁵		
<i>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</i>			
Affaticamento ¹⁶	Sensazione di nervosismo Brividi	Malessere Sensazione anomala Sensazione di freddo Sensazione di calore	Emorragia della mucosa
<i>Esami diagnostici</i>			
	Diminuzione del peso	Aumento della transaminasi Aumento della gamma- glutamilttransferasi	

¹ Comprende anoressia

² Comprende risveglio precoce mattutino, insonnia iniziale, insonnia media

³ Comprende perdita della libido

⁴ Comprende incubi

⁵ Comprende anorgasmia

⁶ Comprende suicidio completato, depressione suicida, autolesionismo intenzionale, ideazione autolesionistica, comportamento suicidario, ideazione suicidaria, tentativo di suicidio, pensieri morbosi, comportamento autolesionistico. Questi sintomi possono essere dovuti alla malattia di base

⁷ Comprende ipersonnia, sedazione

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

⁹ Comprende vampate di calore

¹⁰ Comprende atelectasia, malattia interstiziale polmonare, polmonite

¹¹ Comprende più frequentemente sanguinamento gengivale, ematemesi, ematochezia, emorragia rettale, diarrea emorragica, melena e ulcera emorragica gastrica

¹² Comprende eritema, eruzione cutanea esfoliativa, eruzione cutanea da calore, eruzione cutanea, esantema eritematoso, esantema follicolare, esantema generalizzato, esantema maculare, esantema maculare-papulare, morbilli, esantema morbilliforme, esantema papulare, esantema pruriginoso, esantema vescicolare, eruzione eritematosa ombelicale

¹³ Comprende pollachiuria

¹⁴ Comprende emorragia cervice, disfunzione uterina, sanguinamento uterino, emorragia genitale, menometrorragia, menorragia, metrorragia, polimenorrea, emorragia post-menopausa, emorragia uterina, emorragia vaginale

¹⁵ Comprende mancata eiaculazione, disfunzione dell'eiaculazione, eiaculazione precoce, eiaculazione ritardata, eiaculazione retrograda

¹⁶ Comprende astenia

c) Descrizione di una selezione di reazioni avverse

Suicidio/pensieri suicidari o peggioramento clinico

Casi di ideazione suicidaria e comportamento suicidario sono stati riportati durante la terapia con fluoxetina o subito dopo l'interruzione del trattamento (vedere paragrafo 4.4).

Fratture ossee:

Studi epidemiologici, principalmente condotti su pazienti di 50 anni e più anziani, mostrano un aumento del rischio di fratture ossee nei pazienti trattati con SSRI e TCA. Il meccanismo che comporta questo rischio è sconosciuto.

Sintomi da sospensione verificatisi alla sospensione dei trattamenti con Fluoxetina: alla sospensione di fluoxetina è comune l'insorgere di sintomi da sospensione. Capogiri, disturbi sensoriali (compresa parestesia), disturbi del sonno (compresi insonnia e incubi) astenia, agitazione od ansia, nausea ed/o vomito, tremori, e cefalea sono le reazioni più comunemente riferite. Generalmente, tali sintomi sono da lievi a moderati e sono autolimitanti; tuttavia, in alcuni pazienti essi possono essere gravi ed/o prolungati (vedere

paragrafo 4.4). Qualora il trattamento con fluoxetina non sia più necessario, si consiglia pertanto di sospenderlo con gradualità riducendo gradualmente il dosaggio (vedere paragrafi 4.2 e 4.4)

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

Reazioni avverse che sono state osservate in particolare o con differente frequenza in questa popolazione e sono descritti di seguito. Le frequenze di questi eventi sono basate sull'esposizione in studi clinici pediatrici (n=610).

In studi clinici pediatrici i comportamenti correlati al suicidio (tentativo di suicidio e pensieri suicidari) ed ostilità (gli eventi riportati erano: rabbia, irritabilità, aggressività, agitazione, sindrome da attivazione), reazioni maniacali, compresa mania ed ipomania (nessun episodio precedente riportato in questi pazienti) ed epistassi sono stati riportati comunemente e sono stati più frequentemente osservati nei bambini e adolescenti trattati con antidepressivi rispetto a quelli trattati con placebo.

Nell'impiego clinico sono stati riportati anche casi isolati di ritardo di crescita (vedere paragrafo 5.1).

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

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

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9 Sovradosaggio

Sintomi

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 (incluso il ritmo nodale e le aritmie ventricolari) o alterazioni dell'ECG indicative di un prolungamento del QT, fino all'arresto cardiaco (inclusi casi molto rari di "torsione di punta"), disfunzione polmonare e segni di una condizione alterata del SNC variabili dall'eccitazione al coma. Esito fatale attribuito a sovradosaggio di fluoxetina da sola è stato estremamente raro.

Trattamento

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

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, o hanno recentemente assunto, anche la fluoxetina.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina, codice ATC: N06AB03

Meccanismo d'azione

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

Efficacia e sicurezza clinica

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

Dose risposta: negli studi a dose fissa su pazienti affetti da depressione maggiore vi è una curva dose risposta piatta, che non suggerisce alcun vantaggio in termini di efficacia per l'utilizzo di dosi superiori a quelle raccomandate. Tuttavia, l'esperienza clinica suggerisce che alcuni pazienti possono trarre beneficio dall'aumento del dosaggio.

Disturbo ossessivo compulsivo: in studi clinici a breve termine (di durata inferiore a 24 settimane), la fluoxetina ha dimostrato di essere significativamente più efficace del placebo. L'effetto terapeutico fu osservato con 20 mg/die, ma dosi più elevate (40 o 60 mg/die) dimostrarono un più alto tasso di risposta. In studi clinici a lungo termine (tre studi clinici a breve termine con fase di estensione ed uno studio sulla prevenzione delle ricadute) l'efficacia non è stata dimostrata.

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

Disturbo Disforico Pre-Mestruale: Due studi clinici controllati con placebo furono condotti in pazienti che rispondevano ai criteri diagnostici per il Disturbo Disforico Pre-Mestruale, come riportati sul DSM-IV. I pazienti venivano inclusi se presentavano sintomi di gravità sufficiente da interferire con la loro funzione occupazionale e sociale e nella vita di relazione con gli altri. I pazienti che facevano uso di contraccettivi orali furono esclusi. Nel primo studio con dosaggio continuo di 20 mg/die per 6 cicli mestruali, il miglioramento fu osservato nel parametro di efficacia primaria (irritabilità, ansia e disforia). Nel secondo studio, con dosaggio intermittente durante la fase luteinica (20 mg/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.

Popolazione pediatrica

Episodi di depressione maggiore (bambini e adolescenti): In bambini e adolescenti di 8 anni di età ed oltre sono stati effettuati studi clinici di confronto con placebo. Alla dose di 20 mg, la fluoxetina ha dimostrato di essere significativamente più efficace del placebo in due studi pilota a breve termine, come valutato dalla riduzione del punteggio totale della "Childhood Depression Rating Scale" riveduta (CDRS-R) e del punteggio del "Clinical Global Impression of Improvement" (CGI-I). In entrambi gli studi, i pazienti soddisfacevano i criteri per il Disturbo Depressivo Maggiore di grado da moderato a grave (secondo DSM-III o DSM-IV) in tre differenti valutazioni del neuropsichiatra infantile. L'efficacia negli studi con fluoxetina può dipendere dall'inclusione di una popolazione selezionata di pazienti (quella che non è guarita spontaneamente entro un periodo di 3-5 settimane e la cui depressione persisteva nonostante una notevole attenzione). Esistono solo dati limitati sulla sicurezza ed efficacia oltre le 9 settimane. In generale, l'efficacia della fluoxetina è stata modesta. Le percentuali di risposta (obiettivo primario, definito come una riduzione del 30% del punteggio della CDRS-R) hanno dimostrato una differenza statisticamente significativa in uno dei due studi pilota (58% con fluoxetina in confronto al 32% con placebo, $p=0,013$ e 65% con fluoxetina in

confronto al 54% con placebo, $p=0,093$). In questi due studi le principali variazioni assolute nella CDRS-R dal momento iniziale a quello finale sono state 20 con fluoxetina rispetto a 11 con placebo, $p=0,002$ e 22 con fluoxetina rispetto a 15 con placebo, $p<0,001$.

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

Dopo 19 settimane di trattamento, i soggetti pediatrici trattati con fluoxetina in uno studio clinico ha ottenuto una media di 1,1 cm in meno in altezza ($p = 0,004$) e 1,1 kg in meno di peso ($p = 0,008$) rispetto ai soggetti trattati con placebo.

In uno studio retrospettivo osservazionale di controllo con una media di 1,8 anni di esposizione alla fluoxetina, i soggetti pediatrici trattati con fluoxetina non mostravano differenze nella crescita adeguata per la crescita prevista in altezza rispetto ai loro controlli corrispondenti, non trattati (0,0 cm, $p = 0,9673$).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Dopo somministrazione orale la fluoxetina è ben assorbita dal tratto gastrointestinale. La biodisponibilità non viene influenzata dall'assunzione del cibo.

Distribuzione

La fluoxetina è ampiamente legata alle proteine plasmatiche (circa il 95%) e si distribuisce diffusamente nell'organismo (Volume di distribuzione: 20-40 l/kg). Le concentrazioni plasmatiche all'equilibrio vengono raggiunte solo dopo diverse settimane di trattamento. Le concentrazioni all'equilibrio dopo dosaggi prolungati sono simili a quelle osservate dopo 4-5 settimane.

Biotrasformazione

La fluoxetina ha un profilo farmacocinetico non lineare con effetto di primo passaggio epatico. La massima concentrazione plasmatica viene generalmente raggiunta da 6 a 8 ore dopo la somministrazione. La fluoxetina viene ampiamente metabolizzata dall'enzima polimorfo CYP2D6. La fluoxetina viene prevalentemente metabolizzata dal fegato nel metabolita attivo norfluoxetina (demetilfluoxetina), tramite 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 medicinale 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 particolari

Anziani:

I parametri cinetici non risultano alterati negli anziani sani rispetto ai soggetti più giovani.

Popolazione pediatrica

Nei bambini la concentrazione media di fluoxetina è circa 2 volte più alta di quella osservata negli adolescenti e la concentrazione media di norfluoxetina è circa 1,5 volte più alta. Le concentrazioni plasmatiche all'equilibrio dipendono dal peso corporeo e risultano essere più alte nei bambini di peso corporeo inferiore (vedere paragrafo 4.2). Come negli adulti, fluoxetina e norfluoxetina si accumulano ampiamente a seguito della somministrazione di dosaggi orali multipli; con dosaggi giornalieri, le concentrazioni all'equilibrio vengono raggiunte entro 3-4 settimane.

Insufficienza epatica:

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

Insufficienza renale:

Dopo somministrazione di una singola dose di fluoxetina in pazienti con lieve, moderata o completa (anuria) insufficienza renale, i parametri 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

Non vi è alcuna evidenza di cancerogenicità o mutagenicità da studi in vitro o su animali.

Studi su animali adulti

In uno studio sulla riproduzione su due generazioni di ratti, la fluoxetina non ha prodotto effetti dannosi per l'accoppiamento o sulla fertilità dei ratti, non è risultata teratogena, e non ha prodotto effetti sulla crescita, lo sviluppo, e sulla 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 segni significativi di tossicità.

Studi su animali giovani

In uno studio di tossicologia su ratti CD giovani, la somministrazione di 30 mg/kg al giorno di fluoxetina cloridrato dal 21° al 90° giorno dopo la nascita ha determinato una degenerazione e necrosi testicolare irreversibile, la comparsa di vacuoli nell'epitelio dell'epididimo, una immaturità e inattività del tratto riproduttivo femminile ad una diminuita fertilità. Ritardi nella maturazione sessuale si sono verificati nei maschi (con 10 e 30 mg/kg al giorno) e nelle femmine (con 30 mg/kg al giorno). L'implicazione di questi risultati nell'uomo è sconosciuta. Ratti trattati con 30 mg/kg hanno avuto inoltre una diminuita lunghezza del femore rispetto ai controlli e una degenerazione, necrosi e rigenerazione del muscolo scheletrico. Con dosi di 10 mg/kg al giorno, i livelli plasmatici raggiunti negli animali sono stati approssimativamente da 0,8 a 8,8 volte (con fluoxetina) e da 3,6 a 23,2 volte (con norfluoxetina) quelli abitualmente osservati nei pazienti pediatrici. Con dosi di 3 mg/kg al giorno, i livelli plasmatici raggiunti negli animali sono stati approssimativamente da 0,04 a 0,5 volte (con fluoxetina) e da 0,3 a 2,1 volte (con norfluoxetina) quelli abitualmente raggiunti nei pazienti pediatrici.

Uno studio effettuato su giovani topi ha indicato che l'inibizione del trasportatore di serotonina limita lo sviluppo dell'accrescimento della formazione dell'osso. Questa scoperta sembrerebbe essere supportata da evidenze cliniche. Non è stata stabilita la reversibilità di questo effetto.

Un altro studio condotto su giovani topi (trattati dal 4° al 21° giorno dopo la nascita) ha dimostrato che l'inibizione del trasportatore di serotonina ha avuto effetti di lunga durata sul comportamento dei topi. Non è noto se l'effetto fosse reversibile. L'importanza clinica di questa scoperta non è stata stabilita.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Lattosio
Amido di mais
Silice colloidale anidra
Talco
Magnesio stearato

Coloranti per la Capsula

Blu brillante (E133)
Giallo di chinolina (E104)
Titanio diossido (E171)

Indaco carminio (E132)
Eritrosina (E127)

Costituenti della Capsula

Sodio laurilsolfato
Silice colloidale anidra
Gelatina

Inchiostro

Gomma lacca
Etanolo
Glicole propilenico
Acqua - filtrata
Ammonio idrossido
Potassio idrossido
Ossido di ferro nero (E172)

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 25°C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconi in polietilene ad alta densità (HDPE) con tappi a vite in polipropilene (con guarnizione a pressione) contenenti 10, 14, 20, 28, 30, 50, 60, 90, e 100 capsule rigide.

Blister in PVC/PVDC/alluminio contenenti 10, 12, 14, 20, 28, 30, 50, 60, 90 e 100 capsule rigide.

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

Mylan S.p.A.
Via Vittor Pisani, 20
20124 Milano
Italia

8. NUMERO DI AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Flacone HDPE 10 capsule rigide da 20 mg – AIC n. 035301011
Flacone HDPE 14 capsule rigide da 20 mg – AIC n. 035301023
Flacone HDPE 20 capsule rigide da 20 mg – AIC n. 035301035

Flacone HDPE 28 capsule rigide da 20 mg – AIC n. 035301047
Flacone HDPE 30 capsule rigide da 20 mg – AIC n. 035301050
Flacone HDPE 50 capsule rigide da 20 mg – AIC n. 035301062
Flacone HDPE 60 capsule rigide da 20 mg – AIC n. 035301074
Flacone HDPE 90 capsule rigide da 20 mg – AIC n. 035301086
Flacone HDPE 100 capsule rigide da 20 mg – AIC n. 035301098

Bliester PVC/PVDC/AL 10 capsule rigide da 20 mg – AIC n. 035301100
Bliester PVC/PVDC/AL 14 capsule rigide da 20 mg – AIC n. 035301112
Bliester PVC/PVDC/AL 20 capsule rigide da 20 mg – AIC n. 035301124
Bliester PVC/PVDC/AL 28 capsule rigide da 20 mg – AIC n. 035301136
Bliester PVC/PVDC/AL 30 capsule rigide da 20 mg – AIC n. 035301148
Bliester PVC/PVDC/AL 50 capsule rigide da 20 mg – AIC n. 035301151
Bliester PVC/PVDC/AL 60 capsule rigide da 20 mg – AIC n. 035301163
Bliester PVC/PVDC/AL 90 capsule rigide da 20 mg – AIC n. 035301175
Bliester PVC/PVDC/AL 100 capsule rigide da 20 mg – AIC n. 035301187

9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 14 marzo 2002
Data del rinnovo più recente: 06 aprile 2007

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO