

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

FLUOXETINA ALMUS 20 mg capsule rigide

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni capsula contiene:

Principio attivo: Fluoxetina cloridrato 22,36 mg, pari a 20,00 mg di Fluoxetina.

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

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Capsule rigide.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1. Indicazioni terapeutiche

Episodi di depressione maggiore.

Disturbo ossessivo compulsivo.

Bulimia nervosa: Fluoxetina Almus è indicato in associazione alla psicoterapia per la riduzione delle abbuffate e delle condotte di eliminazione.

#### **Bambini e adolescenti di 8 anni di età ed oltre:**

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

#### 4.2. Posologia e modo di somministrazione

##### Posologia

##### *Episodi di depressione maggiore*

*Adulti ed anziani:* La dose raccomandata è 20 mg al giorno. Se necessario il dosaggio deve essere rivisto e corretto entro 3-4 settimane dall'inizio della terapia e quindi come ritenuto 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 sezione 5.1). Variazioni del dosaggio devono essere effettuate con attenzione su ogni singolo individuo, per mantenere il paziente alla più bassa dose efficace.

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

##### *Disturbo ossessivo compulsivo*

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

Se entro 10 settimane non si osserva alcun miglioramento, il trattamento con fluoxetina deve essere ripreso in esame. Se è stata ottenuta una buona risposta terapeutica, il trattamento può essere continuato ad un dosaggio adattato su base individuale. Anche se non ci sono studi sistematici che consentano di

stabilire per quanto tempo continuare il trattamento con fluoxetina, il Disturbo Ossessivo Compulsivo è una condizione cronica ed è ragionevole considerare un prolungamento della terapia oltre le 10 settimane nei pazienti che rispondono al trattamento. Variazioni del dosaggio devono essere effettuate con attenzione su ogni singolo individuo, per mantenere il paziente alla più bassa dose efficace. La necessità di un trattamento deve essere rivalutata periodicamente. Nei pazienti che hanno risposto bene alla farmacoterapia alcuni clinici ritengono utile una contemporanea psicoterapia comportamentale. Nel Disturbo Ossessivo Compulsivo non è stata dimostrata una efficacia nel lungo termine (oltre le 24 settimane).

#### *Bulimia nervosa*

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

#### *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.

*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.

Per dosi non possibili con questo dosaggio, sono disponibili altre forme farmaceutiche e altri dosaggi.

Aggiustamenti della dose devono essere effettuati con attenzione, su base individuale, per mantenere il paziente alla dose minima efficace.

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

#### *Bambini di ridotto peso corporeo*

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

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

*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.

#### *Insufficienza 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 Almus e i medicinali assunti in associazione (vedere paragrafo 4.5).

#### *Sintomi da sospensione osservati in seguito ad interruzione del trattamento con Fluoxetina Almus.*

L'interruzione brusca deve essere evitata. Quando si interrompe il trattamento con Fluoxetina Almus la dose deve essere gradualmente ridotta in un periodo di almeno 1-2 settimane allo scopo di ridurre il rischio di comparsa di reazioni da sospensione (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).

Se a seguito di una riduzione della dose o per una interruzione del trattamento si presentano sintomi intollerabili, si può prendere in considerazione il ripristino della dose prescritta in precedenza. Successivamente, il medico può continuare a ridurre la dose, ma in maniera più graduale.

#### Modo di somministrazione

Uso orale.

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

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

### 4.3. Controindicazioni

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

Fluoxetina è controindicata in combinazione con inibitori della monoamino ossidasi non selettivi irreversibili (ad es. iproniazide) (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

Fluoxetina è controindicata in combinazione con metoprololo utilizzato per il trattamento dell'insufficienza cardiaca (vedere paragrafo 4.5).

### 4.4. Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

#### *Popolazione pediatrica - Bambini e adolescenti di età inferiore ai 18 anni*

Comportamenti correlati al suicidio (tentativo di suicidio e pensieri suicidari) ed atteggiamento ostile (soprattutto comportamento aggressivo, oppositivo e ira) sono stati osservati più frequentemente negli studi clinici effettuati su bambini e adolescenti trattati con antidepressivi rispetto a quelli trattati con placebo.

Fluoxetina Almus 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 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 raggiungimento 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 monitorate durante e dopo il trattamento con fluoxetina. Se entrambi risultano rallentati, deve essere richiesta una valutazione pediatrica.

In studi clinici pediatrici, mania e ipomania sono state riportate frequentemente (vedere paragrafo 4.8).

Pertanto, si raccomanda di effettuare un regolare monitoraggio per la comparsa di mania/ipomania.

Fluoxetina deve essere sospesa in qualunque paziente che stia entrando in una fase maniacale.

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

#### *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.

#### *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 (vedere paragrafo 4.5).

### *Terapia elettroconvulsiva (ECT)*

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

### *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.

### *Funzionalità Epatica/Renale*

La fluoxetina è ampiamente metabolizzata dal fegato ed eliminata dai reni. Nei pazienti con disfunzione epatica significativa è raccomandata una dose più bassa, per es. un dosaggio a giorni alterni. Quando la fluoxetina è stata somministrata alla dose di 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.

### *Tamoxifene*

Fluoxetina, un potente inibitore del citocromo CYP2D6, può portare a ridotte concentrazioni plasmatiche di endoxifene, uno dei più importanti metaboliti attivi del tamoxifene. Pertanto, è opportuno che la fluoxetina non venga somministrata, per quanto possibile, durante il trattamento con tamoxifene (vedere paragrafo 4.5)

### *Effetti cardiovascolari*

Sono stati segnalati casi di prolungamento dell'intervallo QT e di aritmia ventricolare incluse torsioni di punta durante il periodo successivo alla commercializzazione (vedere paragrafi 4.5, 4.8 e 4.9).

La fluoxetina deve essere usata con cautela nei pazienti con patologie quali la sindrome congenita del QT lungo, una familiarità per il prolungamento dell'intervallo QT o di altre condizioni cliniche che predispongono alle aritmie (ad es., ipopotassiemia, ipomagnesemia, bradicardia, infarto miocardico acuto o insufficienza cardiaca scompensata) o ad un' aumentata esposizione alla fluoxetina (ad es., insufficienza epatica).

Se vengono trattati pazienti con malattia cardiaca stabile, deve essere preso in considerazione un ECG di controllo prima di iniziare il trattamento.

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

### *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/Ideazione suicidaria o peggioramento del quadro clinico*

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

Altre patologie psichiatriche per le quali viene prescritto Fluoxetina Almus possono anche 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 seguite 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 essere attentamente controllati 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 monitorare 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). In studi clinici, eventi avversi associati con l'interruzione brusca del trattamento si sono verificati in circa il 60% dei pazienti sia nel gruppo che assumeva fluoxetina che in quello trattato con placebo. Il 17% degli eventi avversi verificatisi nel gruppo trattato con fluoxetina ed il 12% di quelli del gruppo placebo sono stati di natura grave.

Il rischio di sintomi da sospensione può dipendere da parecchi fattori inclusi la durata e la dose della terapia e la velocità di riduzione della dose. Le reazioni più comunemente riportate sono capogiro, disturbi sensoriali (compresa la parestesia), disturbi del sonno (compreso insonnia e sogni vividi), astenia, agitazione o ansia, nausea e/o vomito, tremore e cefalea. Generalmente questi sintomi sono di intensità variabile da lieve a moderata, tuttavia in alcuni pazienti possono essere di intensità grave. Abitualmente questi sintomi si manifestano entro i primi giorni dall'interruzione del trattamento. Generalmente questi sintomi sono auto-limitanti ed abitualmente si risolvono entro 2 settimane, anche se in alcuni soggetti possono essere prolungati (2-3 mesi o più). Si raccomanda pertanto che Fluoxetina Almus venga ridotta gradualmente per 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 Fluoxetina Almus*, paragrafo 4.2).

#### *Emorragia*

Vi sono stati casi di sanguinamento a livello cutaneo, come ecchimosi e porpora, associati ad SSRI. 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 raccomanda cautela, specialmente durante l'uso contemporaneo con anticoagulanti orali, con 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, gli antiinfiammatori non steroidei -FANS-) o con altri farmaci che possono aumentare il rischio di sanguinamento, così come nei pazienti con una storia di patologie caratterizzate da sanguinamento (vedere paragrafo 4.5).

Gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI)/inibitori della ricaptazione della serotonina-norepinefrina (SNRI) possono aumentare il rischio di emorragia postpartum (vedere paragrafi 4.6 e 4.8).

#### *Midriasi*

È stata riportata midriasi in associazione con l'uso di fluoxetina; pertanto, deve essere usata cautela nel prescrivere fluoxetina a pazienti con aumentata pressione intraoculare o a quelli a rischio di glaucoma acuto ad angolo stretto.

#### *Sindrome serotoninergica o eventi simili alla sindrome maligna da neurolettici*

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 (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 un insieme 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.

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

Casi di reazioni gravi e talvolta letali sono stati riportati in pazienti che assumevano un antagonista selettivo del reuptake della serotonina (SSRI) in associazione con un inibitore della monoamino ossidasi (IMAO).

Tali casi si sono presentati con caratteristiche simili alla sindrome serotoninergica (che può assomigliare 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). A causa del prolungamento degli effetti di quest'ultimi per due settimane, il trattamento con fluoxetina deve essere iniziato solo 2 settimane dopo la sospensione del trattamento con 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

#### *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.

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

#### *Emivita*

La lunga emivita di fluoxetina e norfluoxetina (vedere paragrafo 5.2) deve essere tenuta presente quando si considerano le interazioni farmacologiche di tipo farmacodinamico o farmacocinetico (per es. nel cambiare da fluoxetina ad altri antidepressivi).

Associazioni controindicate

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

Casi di reazioni gravi e talvolta letali sono stati riportati in pazienti che assumevano un antagonista selettivo del reuptake della serotonina (SSRI) in associazione con un inibitore della monoamino ossidasi (IMAO).

Tali casi si sono presentati con caratteristiche simili alla sindrome serotoninergica (che può assomigliare o essere diagnosticata 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). A causa del prolungamento degli effetti di quest'ultimi per due settimane, il trattamento

con fluoxetina deve essere iniziato solo 2 settimane dopo la sospensione del trattamento con 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.

*Metoprololo utilizzato nel trattamento dell'insufficienza cardiaca:*

Il rischio di reazioni avverse al metoprololo, inclusa eccessiva bradicardia, può essere aumentato a causa di un'inibizione del suo metabolismo da parte di fluoxetina (vedere paragrafo 4.3).

Associazioni non raccomandate

*Tamoxifene:*

In letteratura è stata riportata un'interazione farmacocinetica tra gli inibitori di CYP2D6 e tamoxifene, dimostrando una riduzione del 65-75 % dei livelli plasmatici di uno dei metaboliti più attivi del tamoxifene, cioè l'endoxifene. In alcuni studi, è stata riportata una ridotta efficacia di tamoxifene durante il concomitante uso di alcuni antidepressivi SSRI.

Dal momento che non si può escludere un effetto ridotto del tamoxifene, ogni qual volta è possibile deve essere evitata la somministrazione concomitante di potenti inibitori del citocromo CYP2D6 (inclusa la fluoxetina) (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, l'associazione del trattamento con SSRI ed alcool non è consigliabile.

*IMAO- Tipo A inclusi linezolid e metiltioninio cloruro (blu di metilene):*

Rischio di sindrome serotoninergica inclusa diarrea, tachicardia, sudorazione, tremore, confusione e coma. Se l'uso concomitante di queste sostanze con fluoxetina non può essere evitato, deve essere effettuato un attento monitoraggio clinico e la terapia con farmaci concomitanti deve essere iniziata alla minima dose raccomandata (vedere paragrafo 4.4).

*Mequitazina:*

Il rischio di reazioni avverse a mequitazina (come ad esempio il prolungamento dell'intervallo QT) può essere aumentato a causa di un'inibizione del suo metabolismo da parte di fluoxetina.

Associazioni che richiedono cautela

*Fenitoina:*

Sono state osservate alterazioni della sua concentrazione ematica quando è stata associata a fluoxetina. In alcuni casi si sono verificate manifestazioni di tossicità. Si raccomanda pertanto di somministrare il farmaco concomitante secondo schemi terapeutici conservativi e di seguire attentamente le condizioni cliniche del paziente.

*Farmaci serotoninergici (litio, tramadolo, triptani, triptofano, seleginina (IMAO-Tipo B), Erba di S. Giovanni (Hypericum perforatum):*

Sono state riportate segnalazioni di sindrome serotoninergica lieve quando un SSRI è somministrato con farmaci anch'essi con effetto serotoninergico.

Di conseguenza, l'uso contemporaneo con tali farmaci deve essere effettuato con cautela, con un monitoraggio clinico più mirato e frequente (vedere paragrafo 4.4)

*Prolungamento dell'intervallo QT:*

Non sono stati effettuati studi di farmacocinetica e farmacodinamica tra fluoxetina ed altri medicinali che causano un prolungamento dell'intervallo QT. Non si può escludere un effetto additivo tra fluoxetina e questi medicinali. Pertanto, la contemporanea somministrazione di fluoxetina con medicinali che determinano un prolungamento dell'intervallo QT, come gli antiaritmici di classe IA e III, gli antipsicotici (ad es. i derivati fenotiazinici, pimozide, aloperidolo), gli antidepressivi triciclici, alcuni agenti antibatterici (ad es. sparfloxacin, moxifloxacin, eritromicina IV, pentamidina), farmaci anti-malarici, in

particolare alofantrina, alcuni antistaminici (astemizolo, mizolastina), deve essere effettuata con cautela (vedere paragrafi 4.4, 4.8 e 4.9).

*Farmaci che influenzano l'emostasi (anticoagulanti orali, qualunque sia il loro meccanismo, antiaggreganti piastrinici tra cui l'aspirina e i FANS):* aumentato rischio di sanguinamento. Con l'uso di anticoagulanti orali, deve essere eseguito un monitoraggio clinico e un monitoraggio più frequente dell'INR. Un aggiustamento della dose potrebbe essere necessario durante il trattamento con fluoxetina e dopo la sua interruzione (vedere paragrafo 4.4 e 4.8).

*Ciproetdadina:*

Sono stati riportati casi di ridotta attività antidepressiva quando fluoxetina è utilizzata in combinazione con ciproetdadina.

*Farmaci che inducono iponatriemia:*

L'iponatriemia è un possibile effetto indesiderato della fluoxetina. L'uso in combinazione con altri farmaci associati ad iponatriemia (ad es: diuretici, desmopressina, carbamazepina e oxcarbazepina) può portare ad un aumento del rischio (vedere paragrafo 4.8)

*Farmaci che abbassano la soglia convulsiva:*

Le convulsioni sono un possibile effetto indesiderato della fluoxetina. L'uso in combinazione con altri agenti che possono abbassare la soglia convulsiva (ad es. antidepressivi triciclici, altri SSRI, fenotiazine, butirrofenone, meflochina, cloroquina, bupropione, tramadol) possono portare ad un aumento del rischio.

*Altri farmaci metabolizzati da CYP2D6:*

Fluoxetina è un potente inibitore dell'enzima CYP2D6, di conseguenza una terapia concomitante con farmaci ugualmente metabolizzati da questo sistema enzimatico può portare ad interazioni farmacologiche, specialmente con farmaci che hanno un basso indice terapeutico (così come flecainide, propafenone e nevilololo) e con quelli titolati, ma anche con atomoxetina, carbamazepina, antidepressivi triciclici and risperidone. Tali farmaci devono essere iniziati o adattati a partire dalla più bassa dose efficace. Ciò dovrà essere fatto anche se fluoxetina è stata assunta nelle 5 settimane precedenti.

#### **4.6. Fertilità, gravidanza e allattamento**

##### **Gravidanza**

Alcuni studi epidemiologici suggeriscono un aumento nel rischio di malformazioni cardiovascolari associate all'assunzione di fluoxetina durante il primo trimestre di gravidanza. Il meccanismo è sconosciuto. Complessivamente i dati indicano che il rischio di partorire un neonato con un difetto cardiovascolare, a seguito dell'esposizione materna alla fluoxetina, sia intorno a 2/100, a fronte di un rischio atteso di circa 1/100 nella popolazione generale.

Dati epidemiologici hanno suggerito che l'uso dei farmaci SSRI durante la gravidanza, in particolare al suo termine, può aumentare il rischio di ipertensione polmonare persistente dei neonati (IPPN) portandolo approssimativamente a 5 casi su 1000 gravidanze. Nella popolazione generale, si verificano da 1 a 2 casi di IPPN su 1000 gravidanze.

Inoltre, sebbene fluoxetina possa essere usata durante la gravidanza, deve essere prescritta con cautela alle donne in gravidanza, specialmente nelle ultime fasi di gravidanza o subito prima dell'inizio del travaglio di parto poiché nei neonati sono stati osservati effetti quali 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).

I dati osservazionali individuano un rischio aumentato (inferiore a 2 volte) di emorragia postpartum in seguito a esposizione a SSRI/SNRI nel mese precedente il parto (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).

##### **Allattamento**

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

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

### Fertilità

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

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

Fluoxetina Almus ha un'influenza nulla o trascurabile sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di 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 certi che la loro capacità non sia alterata.

### 4.8. Effetti indesiderati

#### a) Sintesi del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse più comunemente riportate nei pazienti trattati con fluoxetina sono state cefalea, nausea, insonnia, affaticamento e diarrea.

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

#### b) Tabella delle reazioni avverse

La tabella sottostante riporta le reazioni avverse osservate con fluoxetina negli adulti e nella popolazione pediatrica. Alcune di queste reazioni avverse sono comuni a quelle osservate con altri SSRI.

Le seguenti frequenze sono state calcolate sulla base di studi clinici su pazienti adulti (n = 9.297) ed a seguito di segnalazioni spontanee.

Valutazione della frequenza: molto comune ( $\geq 1/10$ ), comune ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), non comune ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ), raro ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

Molto Comune	Comune	Non comune	Raro	Non nota
<i>Patologie del sistema emolinfopoietico</i>				
			Trombocitopenia Neutropenia Leucopenia	
<i>Disturbi del sistema immunitario</i>				
			Reazione anafilattica Malattia da siero	
<i>Patologie endocrine</i>				
			Secrezione inappropriata di ormone antidiuretico	
<i>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</i>				
	Diminuzione dell'appetito <sup>1</sup>		Iponatriemia <sup>16</sup>	

<i>Disturbi psichiatrici</i>			
Insomnia <sup>2</sup>	Ansia Nervosismo Irrequietezza Tensione Diminuzione della libido <sup>3</sup> Disturbi del sonno Sogni anormali <sup>4</sup>	Depersonalizzazione Umore elevato Umore euforico Pensiero anormale Orgasmo anormale <sup>5</sup> Bruxismo Ideazioni e comportamento suicidario <sup>6</sup>	Ipomania Mania Allucinazioni Agitazione Attacchi di panico Confusione Disfemia Aggressione
<i>Patologie del sistema nervoso</i>			
Cefalea	Alterazione dell'attenzione Capogiri Disgeusia Letargia Sonnolenza <sup>7</sup> Tremore	Iperattività psicomotoria Discinesia Atassia Disturbo dell'equilibrio Mioclono Compromissione della memoria	Convulsioni Acatisia Sindrome buccolinguale Sindrome serotoninergica
<i>Patologie dell'occhio</i>			
	Visione offuscata	Midriasi	
<i>Patologie dell'orecchio e del labirinto</i>			
		Tinnito	
<i>Patologie cardiache</i>			
	Palpitazioni		Aritmia ventricolare incluse le torsioni di punta Prolungamento del QT all'ECG
<i>Patologie vascolari</i>			
	Rossore <sup>8</sup>	Ipotensione	Vasculite Vasodilatazione
<i>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</i>			
	Sbadiglio	Dispnea Epistassi	Faringite Eventi polmonari (processi infiammatori di istopatologia variabile e/o fibrosi) <sup>9</sup>
<i>Patologie gastrointestinali</i>			
Diarrea Nausea	Vomito Dispepsia Bocca secca	Disfagia Emorragia gastrointestinale <sup>10</sup>	Dolore esofageo
<i>Patologie epatobiliari</i>			
			Epatite idiosincrasica
<i>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</i>			
	Eruzione	Alopecia	Angioedema

	cutanea <sup>11</sup> Orticaria Prurito Iperidrosi	Aumentata tendenza a sviluppare lividi Sudorazione fredda	Ecchimosi Reazioni di fotosensibilità Porpora Eritema multiforme Sindrome di Stevens-Johnson Necrosi epidermica tossica (sindrome di Lyell)	
<i>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</i>				
	Artralgia	Contrazione muscolare	Mialgia	
<i>Patologie renali e urinarie</i>				
	Minzione frequente <sup>12</sup>	Disuria	Ritenzione urinaria Disturbo della minzione	
<i>Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella</i>				
	Sanguinamento ginecologico <sup>13</sup> Disfunzione erettile Disturbo dell'eiaculazione <sup>1</sup> 4	Disfunzione sessuale	Galattorrea Iperprolattinemia Priapismo	Emorragia postpartum <sup>17</sup>
<i>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</i>				
Affaticamento <sup>15</sup>	Stato di agitazione Brividi	Malessere Sensazione di anormalità Sensazione di freddo Sensazione di caldo	Emorragia della mucosa	
<i>Esami diagnostici</i>				
	Riduzione di peso		Transaminasi aumentate Gamma glutamilttransferas i aumentata	

<sup>1</sup> Inclusa l'anoressia.

<sup>2</sup> Inclusi il precoce risveglio mattutino, l'insonnia iniziale e l'insonnia centrale.

<sup>3</sup> Inclusa la perdita della libido.

<sup>4</sup> Inclusi gli incubi.

<sup>5</sup> Inclusa l'anorgasmia.

<sup>6</sup> Inclusi riuscito suicidio, depressione suicida, autolesionismo intenzionale, ideazione autolesionista, comportamento suicida, idea suicida, tentato suicidio, pensieri morbosi, comportamento autolesionista. Questi sintomi possono essere dovuti a patologie sottostanti.

<sup>7</sup> Inclusi l'ipersonnia e la sedazione.

<sup>8</sup> Inclusa la vampata di calore.

<sup>9</sup> Incluse atelettasia, malattia polmonare interstiziale, polmonite

<sup>10</sup> Inclusi più frequentemente il sanguinamento gengivale, l'ematemesi, l'ematochezia, l'emorragia rettale, la diarrea emorragica, la melena e l'ulcera gastrica emorragica.

<sup>11</sup> Inclusi l'eritema, l'eruzione esfoliativa, l'eruzione da calore, l'eruzione cutanea, l'esantema eritematoso, l'esantema follicolare, l'eruzione cutanea generalizzata, l'esantema maculare, l'esantema maculo-papulare, l'esantema morbilliforme, l'esantema papulare, l'esantema pruriginoso, l'esantema vescicolare, l'eruzione cutanea con eritema ombelicale.

<sup>12</sup> Inclusa la pollachiuria.

<sup>13</sup> Inclusive l'emorragia della cervice, la disfunzione uterina, il sanguinamento uterino, l'emorragia genitale, la menometrorragia, la menorragia, la metrorragia, la polimenorrea, l'emorragia postmenopausale, l'emorragia uterina e l'emorragia vaginale.

<sup>14</sup> Inclusive la mancata eiaculazione, disfunzione dell'eiaculazione, l'eiaculazione precoce, l'eiaculazione ritardata e l'eiaculazione retrograda

<sup>15</sup> Inclusa l'astenia.

<sup>16</sup> Raramente è stata riportata iposodiemia (incluso valori di sodiemia inferiori a 110 mmol/l), la quale è risultata essere reversibile con l'interruzione di fluoxetina. Alcuni casi sono stati probabilmente dovuti alla sindrome da inappropriata secrezione di ormone antidiuretico. La maggior parte delle segnalazioni hanno riguardato i pazienti più anziani, quelli in trattamento con diuretici o con riduzione della volemia.

<sup>17</sup> L'evento è stato riferito per la classe terapeutica di SSRI/SNRI (vedere paragrafi 4.4 e 4.6).

Altre reazioni avverse (con frequenza non nota): angina pectoris, aritmia, blocco atrioventricolare di primo grado, ipertensione, ipokaliemia.

#### *c) Descrizione delle reazioni avverse selezionate*

##### *Suicidio/pensieri suicidari o peggioramento clinico:*

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

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

*Sintomi da sospensione osservati in seguito 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 capogiri, disturbi della sensibilità (compresa la parestesia), disturbi del sonno (compreso insonnia e sogni vividi), astenia, agitazione o ansia, nausea e/o vomito, tremore e cefalea. Generalmente questi sintomi sono di intensità variabile da lieve a moderata e sono auto-limitanti, tuttavia in alcuni pazienti possono essere di intensità grave e/o prolungati (vedere paragrafo 4.4). Si raccomanda pertanto di effettuare un'interruzione graduale mediante una progressiva riduzione della dose quando il trattamento con Fluoxetina Almus non è più necessario (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

##### *Popolazione pediatrica (vedere paragrafi 4.4 e 5.1):*

Le reazioni avverse sono state osservate in modo specifico o con una frequenza diversa nella popolazione descritta di seguito. Le frequenze di tali eventi si basano su dati di esposizione da studi clinici pediatrici (n = 610)

In studi clinici pediatrici, sono stati frequentemente riportati comportamenti correlati al suicidio (tentativo di suicidio e pensieri suicidari), atteggiamento ostile (le reazioni riportate sono: collera, irritabilità, aggressione, agitazione, sindrome da attivazione), reazioni maniacali, che includono mania e ipomania (senza precedenti episodi riportati in questi pazienti) ed epistassi, 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 casi isolati di ritardo della crescita (vedere anche paragrafo 5.1).

In studi clinici in pediatria, il trattamento con fluoxetina è stato associato ad 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 anche paragrafo 5.3).

#### *Segnalazione delle reazioni avverse sospette*

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

#### 4.9. Sovradosaggio

##### Sintomi

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, (che include ritmo nodale e aritmie ventricolari) o alterazioni dell'ECG indicative di un prolungamento dell'intervallo QT fino all'arresto cardiaco (inclusi casi molto rari di torsioni di punta), disfunzione polmonare e segni di una condizione alterata del sistema nervoso centrale, variabili dall'eccitazione al coma. Molto raramente la morte è stata attribuita al solo sovradosaggio di fluoxetina.

##### Trattamento

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

La diuresi forzata, la dialisi, l'emoperfusione e la trasfusione di ricambio non sono probabilmente in grado di offrire benefici. Il carbone attivo, che può essere usato in associazione con il sorbitolo, può rappresentare un trattamento ancora più efficace dell'emese 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. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

#### 5.1. Proprietà Farmacodinamiche

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

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  $\alpha_1$ -, gli  $\alpha_2$ - ed i  $\beta$ -adrenergici; i serotoninergici; i dopaminergici; i recettori dell'istamina di tipo 1 ( $H_1$ ); i muscarinici ed i recettori GABA.

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

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

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

Due studi clinici controllati con placebo sono stati condotti in pazienti che rispondevano ai criteri diagnostici per il Disturbo Disforico Pre-Mestruale, come riportati sul DSM-IV. I pazienti sono stati inclusi se presentavano sintomi di gravità sufficiente da interferire con la loro funzione occupazionale e sociale e nella vita di relazione con gli altri. I pazienti che facevano uso di contraccettivi orali sono stati esclusi. Nel primo studio con dosaggio continuo di 20 mg al giorno per 6 cicli mestruali, il miglioramento è stato osservato nel parametro di efficacia primaria (irritabilità, ansia e disforia). Nel secondo studio, con dosaggio intermittente durante la fase luteinica (20 mg al giorno per 14 giorni) per 3 cicli mestruali, il miglioramento è stato osservato nel parametro di efficacia primaria (punteggio in base alla scala di Registrazione Giornaliera della Gravità dei Disturbi, Daily Record of Severity of Problems). Comunque, da questi studi non si possono trarre conclusioni definitive sull'efficacia e sulla durata del trattamento.

**Episodi di depressione maggiore (bambini e adolescenti):** Sono stati effettuati studi clinici di confronto con placebo in bambini e adolescenti di 8 anni di età ed oltre. Alla dose di 20 mg, 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,  $p<0.001$ .

## 5.2. Proprietà Farmacocinetiche

### *Assorbimento*

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

### *Distribuzione*

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

### *Biotrasformazione*

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

### *Eliminazione*

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

### *Popolazioni a rischio*

- Anziani: I parametri farmacocinetici non risultano alterati negli anziani sani rispetto ai soggetti più giovani.
- Bambini e adolescenti: Nei bambini la concentrazione media di fluoxetina è circa 2 volte più alta di quella osservata negli adolescenti e la concentrazione media di norfluoxetina è circa 1,5 volte più alta. Le concentrazioni plasmatiche all'equilibrio dipendono dal peso corporeo e risultano essere più alte nei bambini di ridotto peso corporeo (vedere paragrafo 4.2). Come negli adulti, fluoxetina e norfluoxetina si accumulano ampiamente a seguito della somministrazione di dosaggi orali multipli; con dosaggi giornalieri, le concentrazioni all'equilibrio vengono raggiunte entro 3-4 settimane.
- 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 farmacocinetici non sono risultati alterati in confronto ai volontari sani. Comunque, dopo somministrazione ripetuta, può essere osservato un aumento nel plateau all'equilibrio delle concentrazioni plasmatiche.

### 5.3. Dati preclinici di sicurezza

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

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 (10 e 30 mg/kg al giorno) e nelle femmine (30 mg/kg al giorno). Il significato di questi risultati nell'uomo è sconosciuto. Ratti trattati con 30 mg/kg hanno avuto inoltre una diminuita lunghezza del femore rispetto ai controlli e una degenerazione, necrosi e rigenerazione del muscolo scheletrico. Con dosi di 10 mg/kg al giorno, i livelli plasmatici raggiunti negli animali sono stati approssimativamente da 0,8 a 8,8 volte (fluoxetina) e da 3,6 a 23,2 volte (norfluoxetina) quelli abitualmente osservati nei pazienti pediatrici. Con dosi di 3 mg/kg al giorno, i livelli plasmatici raggiunti negli animali sono stati approssimativamente da 0,04 a 0,5 volte (fluoxetina) e da 0,3 a 2,1 volte (norfluoxetina) quelli abitualmente raggiunti nei pazienti pediatrici.

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

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

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 31mg/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.

## 6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

### 6.1. Elenco degli eccipienti

Amido di mais, Dimeticone, Gelatina, Titanio biossido (E-171), Ossido di ferro giallo (E-172), Patent Blu V (E-131).

## **6.2. Incompatibilità**

Non pertinente.

## **6.3. Periodo di validità**

3 anni

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

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

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

Confezione da 12 o 28 capsule da 20 mg

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate

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

Nessuna istruzione particolare.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

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

Almus S.r.l.

Via Cesarea, 11/10

16121 Genova

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

Fluoxetina Almus 20 mg capsule rigide, 12 capsule - A.I.C. n. 035033012

Fluoxetina Almus 20 mg capsule rigide, 28 capsule - A.I.C. n. 035033024

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

Data della prima autorizzazione: 11 ottobre 2001

Data del rinnovo più recente: 21 gennaio 2013

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