

ALLEGATO I

**ELENCO DEI NOMI DI FANTASIA, DELLE FORME FARMACEUTICHE, DEI DOSAGGI,
DELLA VIA DI SOMMINISTRAZIONE DEI MEDICINALI E DEI TITOLARI DELLE
AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO NEGLI STATI MEMBRI**

Stato membro	Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio	Nome di fantasia	Dosaggio	Forma farmaceutica	Via di somministrazione
Austria	Eli Lilly Ges.m.b.H. Kölblgasse 8-10 A-1030 Wien Austria	Fluctine 20 mg/5 ml- orale Lösung	20 mg/5 ml	Soluzione orale	Uso orale
Austria	Eli Lilly Ges.m.b.H. Kölblgasse 8-10 A-1030 Wien Austria	Fluctine 20 mg-Kapseln	20 mg	Capsula rigida	Uso orale
Belgio	Eli Lilly Benelux S.A. rue de l'Etuve 52 Stoofstraat B-1000 Brussels Belgium	Prozac	20 mg	Capsula rigida	Uso orale
Belgio	Eli Lilly Benelux S.A. rue de l'Etuve 52 Stoofstraat 1000 Brussels Belgium	Prozac	20 mg/5 ml	Soluzione orale	Uso orale
Belgio	Eli Lilly Benelux S.A. rue de l'Etuve 52 Stoofstraat 1000 Brussels Belgium	Fontex	20 mg	Capsula rigida	Uso orale
Belgio	Eli Lilly Benelux S.A. rue de l'Etuve 52 Stoofstraat B-1000 Brussels Belgium	Fluoxetine 'Lilly'	20 mg	Capsula rigida	Uso orale
Francia	Lilly France S.A.S. 13 rue Pagès 92158 Suresnes Cedex France	Prozac	20 mg	Capsula rigida	Uso orale
Francia	Lilly France S.A.S. 13 rue Pagès 92158 Suresnes Cedex France	Prozac	20 mg/5 ml	Soluzione orale	Uso orale

Stato membro	Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio	Nome di fantasia	Dosaggio	Forma farmaceutica	Via di somministrazione
Francia	LICO SARL 203, Bureaux de la Colline 92213 Saint Cloud, France	Fluoxétine RPG	20 mg	Capsula rigida	Uso orale
Francia	Lilly France S.A.S 13 rue Pagès 92158 Suresnes Cedex, France	Fluoxétine Lilly	20 mg	Capsula rigida	Uso orale
Germania	Lilly Deutschland GmbH Saalburgstr. 153 D-61350 Bad Homburg Germany	Fluctin Kapseln	20 mg	Capsula rigida	Uso orale
Germania	Lilly Deutschland GmbH Saalburgstr. 153 D-61350 Bad Homburg Germany	Fluctin Loesung	20 mg/5 ml	Soluzione orale	Uso orale
Grecia	Pharmaserve-Lilly S.A.C.I 15 th KLM National Road Athens-Lamia, 145 64 Kifissia, GREECE	Ladose	20 mg/5 ml	Soluzione orale	Uso orale
Grecia	Pharmaserve-Lilly S.A.C.I 15 th KLM National Road Athens-Lamia, 145 64 Kifissia, GREECE	Ladose	20 mg	Capsula rigida	Uso orale
Irlanda	Eli Lilly and Co Ltd, Kingsclere Road, Basingstoke, Hampshire RG21 6XA, United Kingdom	Prozac	20 mg/5 ml	Soluzione orale	Uso orale
Irlanda	Eli Lilly and Co Ltd, Kingsclere Road, Basingstoke, Hampshire RG21 6XA, United Kingdom	Prozac	20 mg	Capsula rigida	Uso orale
Italia	Eli Lilly Italia S.p.A., Via Gramsci 731/733, 50019 Sesto Fiorentino (Fi), ITALY	Prozac	20 mg/5 ml	Soluzione orale	Uso orale

Stato membro	Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio	Nome di fantasia	Dosaggio	Forma farmaceutica	Via di somministrazione
Italia	Eli Lilly Italia S.p.A., Via Gramsci 731/733, 50019 Sesto Fiorentino (Fi), ITALY	Prozac	20 mg	Capsula rigida	Uso orale
Lussemburgo	Eli Lilly Benelux S.A, Rue de l'Etuve 52 Stoofstraat, 1000 Brussels, BELGIUM	Prozac	20 mg	Capsula rigida	Uso orale
Lussemburgo	Eli Lilly Benelux S.A, Rue de l'Etuve 52 Stoofstraat, 1000 Brussels, BELGIUM	Fontex	20mg	Capsula rigida	Uso orale
Lussemburgo	Eli Lilly Benelux S.A, Rue de l'Etuve 52 Stoofstraat, 1000 Brussels, BELGIUM	Prozac	20 mg/5 ml	Soluzione orale	Uso orale
Portogallo	Lilly Portugal - Produtos Farmacêuticos, Lda. Rua Dr. António Loureiro Borges 1, Piso 1 - Arquiparque - Miraflores 1499-016 Algés - Portugal	Prozac	20 mg	Capsula rigida	Uso orale
Portogallo	Lilly Portugal - Produtos Farmacêuticos, Lda. Rua Dr. António Loureiro Borges 1, Piso 1 - Arquiparque - Miraflores 1499-016 Algés - Portugal	Prozac	20 mg/5 ml	Soluzione orale	Uso orale
Spagna	Dista S.A., Avenida Industria 30 28108 Alcobendas – Madrid SPAIN	Prozac	20 mg/5 ml	Soluzione orale	Uso orale
Spagna	Dista S.A., Avenida Industria 30 28108 Alcobendas – Madrid SPAIN	Prozac	20 mg	Capsula rigida	Uso orale
Svezia	Eli Lilly Sweden AB Gustav III:s boulevard 42, P.O. Box 721 S-16927 Solna, SWEDEN	Fontex	20 mg/5 ml	Soluzione orale	Uso orale

Stato membro	Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio	Nome di fantasia	Dosaggio	Forma farmaceutica	Via di somministrazione
Paesi Bassi	Eli Lilly Nederland B.V. Grootslag 1-5 3991 RA Houten The Netherlands	Prozac	2 0mg/5 ml	Soluzione orale	Uso orale
Paesi Bassi	Eli Lilly Nederland B.V. Grootslag 1-5 3991 RA Houten The Netherlands	Prozac	20 mg	Capsula rigida	Uso orale
Regno Unito	Eli Lilly and Co Ltd, Kingsclere Road, Basingstoke, Hampshire RG21 6XA, ENGLAND	Prozac	20 mg/5 ml	Soluzione orale	Uso orale
Regno Unito	Eli Lilly and Co Ltd, Kingsclere Road, Basingstoke, Hampshire RG21 6XA, ENGLAND	Prozac	20 mg	Capsula rigida	Uso orale

ALLEGATO II

CONCLUSIONI SCIENTIFICHE E MOTIVI DELLA MODIFICA DEI RIASSUNTI DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO, DELL'ETICHETTATURA E DEI FOGLI ILLUSTRATIVI PRESENTATI DALL'EMEA

CONCLUSIONI SCIENTIFICHE

SINTESI GENERALE DELLA VALUTAZIONE SCIENTIFICA DI PROZAC E DENOMINAZIONI ASSOCIATE (VEDI ALLEGATO I)

Prozac attualmente è approvato per il trattamento degli adulti affetti da episodi di depressione maggiore, disturbo ossessivo compulsivo e bulimia nervosa. La presente procedura è un deferimento a seguito della domanda di variazione con procedura di mutuo riconoscimento riguardante un'estensione dell'indicazione di Prozac al fine di includere il trattamento di bambini di età compresa tra 8 e 17 anni affetti da episodi di depressione maggiore.

ASPETTI RELATIVI ALL'EFFICACIA

L'efficacia della fluoxetina in bambini e adolescenti nel trattamento degli episodi di depressione maggiore da moderata a grave è stata dimostrata con tre studi a breve termine (della durata di 8-12 settimane) controllati con placebo.

Due di questi studi (HCJE e X065) sono stati sponsorizzati dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e sono stati esaminati durante la procedura di variazione con mutuo riconoscimento. Il terzo è stato sponsorizzato dall'Istituto nazionale statunitense delle malattie mentali (*National Institute of Mental Health, NIMH*) ed è uno studio sul trattamento degli adolescenti con depressione (*Treatment of Adolescents with Depression Study, TADS*).

In due studi (HCJE e TADS) la dose iniziale di 10 mg/die è stata aumentata a 20 mg/die dopo una settimana, con un ulteriore aumento facoltativo a 40 mg/die in uno dei due studi. Nello studio X065 la dose iniziale era di 20 mg/die e, in caso di intolleranza, poteva essere ridotta a una somministrazione a giorni alterni (20 mg un giorno sì e uno no).

Gli studi clinici in bambini e adolescenti affetti da episodi di depressione maggiore da moderata a grave hanno dimostrato un effetto modesto ma positivo, simile a quello osservato negli adulti. L'analisi stratificata per età su bambini e adolescenti non indicava differenze di entità degli effetti tra questi due gruppi. I dati farmacocinetici suggeriscono che, a parità di dosaggio, i bambini hanno livelli sierici doppi rispetto agli adolescenti. Questa differenza dipende prevalentemente dal peso corporeo.

In uno degli studi a breve termine i pazienti responder (40 in totale) sono stati inseriti in uno studio di prevenzione delle recidive, controllato con placebo, della durata di 32 settimane. Un numero decisamente maggiore (il doppio) di soggetti trattati con placebo ha avuto una recidiva rispetto ai pazienti trattati con fluoxetina. I dati sul mantenimento degli effetti, tuttavia, sono scarsi.

Per assicurare che la terapia sia limitata ai pazienti simili a quelli inseriti nello studio, l'indicazione è stata ristretta ai soggetti che non rispondono a diverse sedute di psicoterapia e che devono essere trattati in combinazione con la psicoterapia.

La dose iniziale è stata concordata a 10 mg/die, somministrati sotto forma di 2,5 ml di formulazione liquida di Prozac. Gli aggiustamenti posologici devono essere effettuati con cautela, su base individuale, per trattare il paziente con il minimo dosaggio efficace. Soltanto dopo una o due settimane la dose può essere aumentata a 20 mg/die.

ASPETTI RELATIVI ALLA SICUREZZA

In termini di dati non clinici, gli studi su ratti e topi hanno fatto emergere alcune aree di preoccupazione, tra cui gli effetti su sviluppo sessuale, crescita, tossicità testicolare e potenziali effetti neurocomportamentali a lungo termine. Non è possibile stabilire la rilevanza di questi dati nel caso di un bambino depresso; tuttavia il titolare dell'AIC si è impegnato a effettuare studi aggiuntivi per esplorare ulteriormente il meccanismo di tali effetti.

Per quanto riguarda il **comportamento emotivo** le difficoltà nel condurre uno studio clinico comprendono problemi relativi alla definizione e alla misura della variabile di esito (comportamento emotivo) e problemi relativi all'identificazione di un adeguato gruppo di controllo. Il titolare dell'AIC si è impegnato perciò a studiare ulteriormente la caratterizzazione degli effetti su comportamenti emotivi specificati in ratti giovani.

I dati preclinici disponibili sulla **crescita** suggeriscono una disfunzione a livello di sviluppo osseo e crescita nei roditori giovani esposti alla fluoxetina. Il CHMP, tuttavia, ha ritenuto che fosse difficoltoso valutare l'impatto dell'elevata tossicità osservata nello studio sui giovani così come la rilevanza di questi dati per bambini e adolescenti. Inoltre, la valutazione dello studio HCLS, destinato a valutare la crescita di bambini e adolescenti trattati con fluoxetina rispetto a pazienti non trattati affetti dalla stessa malattia, ha fornito qualche rassicurazione sull'effetto della fluoxetina sulla crescita, dato che la fluoxetina a livello clinico non ha mostrato un impatto significativo su questo parametro.

In rapporto alla **tossicità testicolare** sono stati osservati effetti in ratti giovani in associazione ad altri segni clinici di tossicità (a una dose superiore alla dose massima tollerata) e a un livello di esposizione che non sarebbe tollerabile in un trattamento cronico negli esseri umani. Tuttavia, a seguito di una richiesta del CHMP e allo scopo di indagare ulteriormente i meccanismi della tossicità testicolare nei ratti, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha acconsentito a effettuare un nuovo studio destinato a esplorare più a fondo il meccanismo degli effetti testicolari nei ratti. I risultati di questo studio dovranno definire lo sviluppo delle lesioni testicolari e la reversibilità di questi effetti in momenti temporali multipli e potenzialmente individuare specifici obiettivi cellulari e/o i meccanismi neuroormonali implicati nello sviluppo di queste lesioni.

Per quanto concerne la **maturazione sessuale** negli studi sugli animali esistevano indicazioni di un ritardo dose-dipendente nello sviluppo sessuale sia maschile sia femminile. Il titolare dell'AIC ha suggerito che fosse implicata un'inibizione del GnRH indotta da fluoxetina, tanto che la fluoxetina potrebbe agire da fattore di alterazione endocrina. Il CHMP, tuttavia, ha richiesto al titolare dell'AIC di effettuare un ulteriore studio in ratti giovani per valutare le condizioni neuroormonali dell'asse ipotalamo-ipofisi-gonadi durante la maturazione sessuale dei ratti giovani, sia maschi sia femmine. I risultati di questo studio dimostrerebbero se la fluoxetina nei ratti giovani sia o meno associata a un effetto sull'asse ipotalamo-ipofisi-gonadi.

Il titolare dell'AIC si è anche impegnato a partecipare a uno studio prospettico controllato con placebo che valuterà i possibili effetti della fluoxetina sulla maturazione sessuale.

Il titolare dell'AIC si è inoltre impegnato a impiegare, in alcuni Stati membri, registri che potrebbero essere utilizzati per fornire dati sugli effetti della fluoxetina sulla maturazione sessuale.

In rapporto al **comportamento suicidario** il CHMP ha concluso che l'attuale avvertenza delle informazioni sul prodotto informa già medici e genitori sulla necessità di tenere attentamente sotto osservazione i pazienti per individuare i segni dell'eventuale comparsa di un comportamento suicidario, di autolesionismo o di ostilità verso se stessi, soprattutto all'inizio del trattamento.

In conclusione, permangono alcune preoccupazioni in rapporto a crescita, sviluppo puberale, comportamento ostile e suicidario in bambini e adolescenti trattati con fluoxetina. Le informazioni sul prodotto, tuttavia, sono state rafforzate con le opportune avvertenze per informare medici e genitori della necessità di tenere sotto osservazione i pazienti per individuare la comparsa di questi eventi.

Il CHMP ha concluso che dai dati sulla fluoxetina esaminati emerge che il medicinale è efficace nei bambini e negli adolescenti affetti da episodi depressivi maggiori da moderati a gravi. Il rapporto rischi/benefici per la fluoxetina nel trattamento della depressione in bambini e adolescenti con questa malattia è giudicato positivo.

Dopo aver considerato tutti i dati forniti dal titolare dell'AIC per iscritto e nell'ambito della spiegazione orale, il CHMP ha raccomandato di autorizzare la variazione dei termini delle

autorizzazioni all'immissione in commercio per i Riassunti delle caratteristiche dei prodotti, l'etichettatura e i fogli illustrativi di cui all'Allegato III.

MOTIVI DELLA MODIFICA DEI RIASSUNTI DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO, DELL'ETICHETTATURA E DEI FOGLI ILLUSTRATIVI

Considerato che:

- il CHMP ha esaminato il deferimento presentato ai sensi dell'articolo 6, paragrafo 12, del regolamento (CE) n. 1084/2003 della Commissione per Prozac e denominazioni associate (vedi l'allegato I);
- il CHMP ha approvato che la fluoxetina è efficace in bambini e adolescenti di età superiore agli 8 anni nell'indicazione degli episodi di depressione maggiore da moderata a grave, se la depressione non risponde dopo 4-6 sedute di psicoterapia; il farmaco antidepressivo va proposto a un bambino o a un giovane con depressione da moderata a grave soltanto in associazione a una psicoterapia concomitante;
- il CHMP ha approvato che nelle informazioni sul prodotto devono essere rafforzate le avvertenze per informare medici e genitori della necessità di tenere sotto osservazione i pazienti al fine di individuare l'eventuale comparsa di eventi correlati a crescita, sviluppo puberale, comportamento ostile e suicidario;
- il titolare dell'AIC si è impegnato a effettuare ulteriori studi pre-clinici per analizzare ulteriormente il meccanismo degli effetti su sviluppo sessuale, tossicità testicolare e comportamento emotivo osservati nei ratti e per discutere qualsiasi misura di follow-up necessaria in seguito a questi studi;
- il CHMP ha ritenuto che il rapporto rischi/benefici per la fluoxetina nel trattamento degli episodi di depressione maggiore da moderata a grave in bambini e adolescenti di età compresa tra 8 e 18 anni è favorevole,

il CHMP raccomanda di concedere la variazione delle autorizzazioni all'immissione in commercio per le quali i Riassunti delle caratteristiche del prodotto, l'etichettatura ed i fogli illustrativi sono definiti nell'allegato III e alle condizioni stipulate nell'allegato IV.

ALLEGATO III

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Nota: Le presenti informazioni sul prodotto sono quelle figuranti nell'allegato alla decisione della Commissione relativa al suddetto deferimento ai sensi dell'articolo 6, paragrafo 12, concernente i medicinali contenenti fluoxetina. Tale testo era valido a quel tempo.

In seguito alla decisione della Commissione, le autorità competenti degli Stati membri aggiorneranno, se del caso, le informazioni sul prodotto. È pertanto possibile che le presenti informazioni sul prodotto non corrispondano al testo aggiornato.

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

PROZAC® 20 mg capsule rigide

<[Vedere Allegato I – Completare con i dati nazionali]>

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni capsula contiene fluoxetina cloridrato equivalente a 20 mg di fluoxetina.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Capsule rigide.

<[Completare con i dati nazionali]>

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Adulti:

Episodi di depressione maggiore.

Disturbo ossessivo compulsivo.

Bulimia nervosa: PROZAC® 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

Per somministrazione orale.

Episodi di depressione maggiore

Adulti ed anziani: La dose consigliata è 20 mg al giorno. Se necessario il dosaggio deve essere rivisto e corretto entro 3-4 settimane dall'inizio della terapia e quindi valutato se clinicamente appropriato. Sebbene ai dosaggi più alti vi possa essere un potenziale aumento di effetti indesiderati, in alcuni pazienti, con insufficiente risposta terapeutica ai 20 mg, la dose può essere gradualmente aumentata fino ad un massimo di 60 mg (vedere paragrafo 5.1). 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 consigliata 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 consiglia una dose di 60 mg al giorno. Nella bulimia nervosa non è stata dimostrata una efficacia nel lungo termine (oltre i 3 mesi).

Adulti

Tutte le indicazioni: La dose consigliata può essere aumentata o diminuita. Non sono state sistematicamente valutate dosi superiori a 80 mg al giorno.

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

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

Le capsule e le preparazioni in forma liquida sono bioequivalenti.

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 PROZAC® 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 giornaliere 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 Proprietà farmacocinetiche).

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 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 al giorno.

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

Sintomi da sospensione osservati all'interruzione del trattamento con PROZAC®: L'interruzione brusca deve essere evitata. Quando si interrompe il trattamento con PROZAC® la dose deve essere gradualmente ridotta in un periodo di almeno 1-2 settimane allo scopo di ridurre il rischio di comparsa di reazioni da sospensione (vedere paragrafo 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego e paragrafo 4.8 Effetti indesiderati). Se a seguito di una riduzione della dose o per una interruzione del trattamento si presentano sintomi intollerabili, è da considerare la possibilità di riprendere il trattamento con la dose precedentemente prescritta. Successivamente, il medico può continuare a ridurre la dose, ma in maniera più graduale.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità alla fluoxetina o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

Inibitori della Monoamino Ossidasi: Casi di reazioni gravi e talvolta letali sono stati riportati in pazienti che assumevano un SSRI in associazione con un inibitore della monoamino ossidasi (IMAO), e in pazienti che avevano recentemente sospeso il trattamento con un SSRI ed iniziato quello con un IMAO. Il trattamento con fluoxetina deve essere iniziato solo 2 settimane dopo la sospensione del trattamento con un IMAO irreversibile ed il giorno seguente dopo l'interruzione del trattamento con un IMAO-Tipo A reversibile.

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

Pertanto, la fluoxetina è controindicata in associazione con un IMAO non selettivo. Allo stesso modo, devono trascorrere almeno 5 settimane dopo la sospensione del trattamento con fluoxetina prima dell'inizio della terapia con un IMAO. Se la fluoxetina viene prescritta per un lungo periodo di tempo e/o a dosaggi elevati, deve essere considerato un intervallo di tempo più lungo.

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

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

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

Comportamenti correlati al suicidio (tentativo 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. PROZAC® 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 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 fu osservato una riduzione dell'altezza ed un aumento di peso (vedere paragrafo 4.8). Non è stato stabilito se c'è un effetto sul conseguimento dell'altezza normale dell'adulto. Non può essere esclusa la possibilità di un ritardo nella pubertà (vedere paragrafi 5.3 e 4.8). La crescita e lo sviluppo puberale (altezza, peso e 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 furono 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.

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

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

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 consigliata una dose più bassa, per es. un dosaggio a giorni alterni. Quando fu somministrata fluoxetina 20 mg al giorno per 2 mesi, i pazienti con grave insufficienza renale (GFR < 10 ml/min) che necessitavano della dialisi non mostrarono alcuna differenza nei livelli plasmatici di fluoxetina o norfluoxetina rispetto ai soggetti di controllo con normale funzionalità renale.

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

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

Diabete: Nei pazienti diabetici, il trattamento con un SSRI può alterare il controllo glicemico. Durante terapia con fluoxetina si è verificata ipoglicemia, mentre iperglicemia si è sviluppata dopo

sospensione del farmaco. Può essere necessario un aggiustamento del dosaggio dell'insulina e/o dell'ipoglicemizzante orale.

Suicidio/pensieri suicidari: 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 verifica una remissione significativa. Poiché il miglioramento può non verificarsi nel corso delle prime settimane o più di trattamento, i pazienti devono essere strettamente monitorati fino al raggiungimento di tale miglioramento. E' esperienza clinica generale che il rischio di suicidio può aumentare nelle fasi precoci di miglioramento.

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

Tra i pazienti con una storia di eventi correlati al suicidio, quelli che presentano un significativo grado di ideazione suicidaria prima dell'inizio del trattamento hanno un maggior rischio di pensieri suicidari e di tentativi di suicidio, e devono ricevere un attento monitoraggio durante il trattamento. Inoltre, negli adulti giovani c'è la possibilità di un aumentato rischio di comportamento suicidario.

I pazienti (e gli assistenti dei pazienti) devono essere avvertiti della necessità di controllare la comparsa di tali eventi e di chiedere immediatamente il parere di un medico se questi sintomi si manifestano.

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

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

Il rischio di sintomi da sospensione può dipendere da parecchi fattori inclusi la durata e la dose della terapia e la velocità di riduzione della dose. Le reazioni più comunemente riportate sono capogiro, disturbi del sensorio (compresa la parestesia), disturbi del sonno (compreso insonnia e sogni vividi), astenia, agitazione o ansia, nausea e/o vomito, tremore e cefalea. Generalmente questi sintomi sono di intensità variabile da lieve a moderata, tuttavia in alcuni pazienti possono essere di intensità grave. Abitualmente questi sintomi si manifestano entro i primi giorni dall'interruzione del trattamento. Generalmente questi sintomi sono auto-limitanti ed abitualmente si risolvono entro 2 settimane, anche se in alcuni soggetti possono essere prolungati (2-3 mesi o più). Si consiglia pertanto che PROZAC® venga gradualmente ridotto in un periodo di almeno 1-2 settimane prima dell'interruzione del trattamento, secondo le necessità del paziente (vedere "*Sintomi da sospensione osservati all'interruzione del trattamento con PROZAC®*", paragrafo 4.2 Posologia e modo di somministrazione).

Emorragia: Con l'impiego di SSRI sono state riportate manifestazioni di sanguinamento a livello cutaneo come ecchimosi e porpora. Durante il trattamento con fluoxetina l'ecchimosi è stata riportata come un evento non frequente. Altre manifestazioni emorragiche (per es. emorragie ginecologiche, sanguinamenti a carico del tratto gastrointestinale ed altri sanguinamenti a livello cutaneo o mucoso) sono stati riportati raramente. Nei pazienti che assumono SSRI si consiglia cautela, specialmente durante l'uso contemporaneo con anticoagulanti orali, farmaci noti per influenzare la funzione

piastrinica (per es. gli antipsicotici atipici come la clozapina, 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 una storia di disturbi caratterizzati da sanguinamento.

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

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

In rare occasioni lo sviluppo di una sindrome serotoninergica o di eventi simili alla sindrome maligna da neurolettici sono stati riportati in associazione al trattamento con fluoxetina, particolarmente quando la fluoxetina viene somministrata in associazione con altri farmaci serotoninergici (fra gli altri L-triptofano) e/o neurolettici. Poiché queste sindromi possono dare luogo a condizioni potenzialmente pericolose per la vita del paziente, se si verificano tali eventi (caratterizzati da raggruppamenti di sintomi quali ipertermia, rigidità, mioclono, instabilità del sistema nervoso autonomo con possibili fluttuazioni rapide dei segni vitali, modificazioni dello stato mentale che comprendono stato confusionale, irritabilità ed agitazione estrema fino al delirio ed al coma) il trattamento con fluoxetina deve essere sospeso e deve essere iniziato un trattamento sintomatico di supporto.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Studi di interazione sono stati effettuati solo negli adulti.

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

Inibitori della Monoamino Ossidasi: (vedere "Controindicazioni").

Associazioni non consigliate: IMAO-Tipo A (vedere paragrafo 4.3)

Associazioni che richiedono precauzioni per il loro impiego: IMAO-Tipo B (selegilina): rischio di sindrome serotoninergica. Si consiglia un monitoraggio clinico.

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

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

Litio e triptofano: Quando gli SSRI sono stati somministrati in associazione a litio o triptofano si sono avuti rapporti di sindrome serotoninergica e, pertanto, il contemporaneo impiego di fluoxetina con questi farmaci deve essere effettuato con cautela. Quando la fluoxetina viene somministrata in associazione al litio, è richiesto di effettuare un monitoraggio clinico più mirato e frequente.

Isoenzima CYP2D6: Poiché il metabolismo di fluoxetina (come per gli antidepressivi triciclici ed altri antidepressivi selettivi per la serotonina) interessa il sistema isoenzimatico del citocromo CYP2D6 a livello epatico, una concomitante terapia con farmaci ugualmente metabolizzati da questo sistema enzimatico può portare ad interazioni farmacologiche. La terapia concomitante con farmaci prevalentemente metabolizzati da questo isoenzima, e che hanno un indice terapeutico limitato (così come flecainide, encainide, carbamazepina ed antidepressivi triciclici), deve essere iniziata o adattata a

partire dal valore più basso del range di dosaggio. Ciò dovrà essere attuato anche se la fluoxetina è stata assunta nelle 5 settimane precedenti.

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

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

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

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

4.6 Gravidanza ed allattamento

Gravidanza: Dati raccolti da un gran numero di gravidanze non indicano che fluoxetina abbia un effetto teratogeno. Fluoxetina può essere usata durante la gravidanza, sebbene debba essere usata cautela quando viene prescritta a donne in gravidanza, specialmente nelle ultime fasi di gravidanza o subito prima dell'inizio del travaglio di parto poiché nei neonati sono stati riportati i seguenti effetti: irritabilità, tremore, ipotonia, pianto persistente, difficoltà a succhiare o a dormire. Questi sintomi possono indicare sia effetti serotoninergici, sia una sindrome da sospensione. Il momento di insorgenza e la durata di questi sintomi possono essere correlati alla lunga emivita di fluoxetina (4-6 giorni) e del suo metabolita attivo, norfluoxetina (4-16 giorni).

Allattamento: E' noto che la fluoxetina 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.

4.7 Effetti 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 consapevoli che la loro performance non sia alterata.

4.8 Effetti indesiderati

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

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

Corpo in toto: Manifestazioni di ipersensibilità (per es. prurito, eruzione cutanea, orticaria, reazione anafilattoide, vasculite, reazione simile alla malattia da siero, angioedema) (vedere "Controindicazioni" e "Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego"), tremori, sindrome serotoninergica, fotosensibilità, molto raramente la necrolisi tossica epidermica (sindrome di Lyell).

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

Sistema nervoso: Cefalea, alterazioni del sonno (per es. sogni anomali, insonnia), capogiro, anoressia, affaticamento (per es. sonnolenza, stato soporoso), euforia, movimenti anomali transitori (per es. tic nervosi, atassia, tremore, mioclono), convulsioni e raramente acatisia/irrequietezza psicomotoria (vedere paragrafo 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego). Allucinazioni, reazione maniacale, stato confusionale, agitazione, ansia e sintomi associati (per es. nervosismo), disturbi della concentrazione e del processo cognitivo (per es. depersonalizzazione), attacchi di panico, comportamento e pensieri suicidari (questi sintomi possono essere dovuti ad una malattia sottostante), molto raramente sindrome serotoninergica.

Sistema urogenitale: Ritenzione urinaria ed alterata frequenza urinaria.

Disturbi della riproduzione: Disfunzione sessuale (eiaculazione ritardata od assente, anorgasmia), priapismo, galattorrea.

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

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

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

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

Bambini e adolescenti (vedere paragrafo 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego): In studi clinici pediatrici i comportamenti correlati al suicidio (tentativo di suicidio e pensieri suicidari) ed ostilità furono più frequentemente osservati nei bambini e adolescenti trattati con antidepressivi rispetto a quelli trattati con placebo.

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

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

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

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

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

4.9 Sovradosaggio

Casi di sovradosaggio dovuti a fluoxetina da sola hanno generalmente un decorso lieve. Sintomi di sovradosaggio comprendono nausea, vomito, convulsioni, disfunzione cardiovascolare variabile dall'aritmia asintomatica all'arresto cardiaco, disfunzione polmonare e segni di una condizione alterata del SNC variabili dall'eccitazione al coma. Esito fatale attribuito a sovradosaggio di fluoxetina da sola è stato estremamente raro. Si consiglia di tenere sotto controllo la funzionalità cardiaca ed i segni vitali, oltre a misure generali sintomatiche e di supporto. Non si conoscono antidoti specifici.

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

5. PROPRIETA' 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 α_1 -, gli α_2 - ed i β -adrenergici; i serotoninergici; i dopaminergici; i recettori dell'istamina di tipo 1; i muscarinici ed i recettori GABA.

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

Risposta alla dose: In studi con dose fissa effettuati in pazienti con depressione maggiore c'è un appiattimento della curva di risposta alla dose, dimostrando nessun vantaggio in termini di efficacia nell'usare dosi più alte di quelle consigliate. Tuttavia, l'esperienza clinica dimostra che la titolazione potrebbe essere di beneficio in alcuni pazienti.

Disturbo ossessivo compulsivo: In studi clinici a breve termine (di durata inferiore a 24 settimane), la fluoxetina ha dimostrato di essere significativamente più efficace del placebo. L'effetto terapeutico fu

osservato con 20 mg al giorno, ma dosi più elevate (40 o 60 mg al giorno) dimostrarono 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 furono condotti in pazienti che rispondevano ai criteri diagnostici per il Disturbo Disforico Pre-Mestruale, come riportati sul DSM-IV. I pazienti furono 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 al giorno 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 al giorno 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). Comunque, da questi studi non si possono trarre conclusioni definitive sull'efficacia e sulla durata del trattamento.

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, PROZAC® 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.

Metabolismo

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 peso corporeo inferiore (vedere 4.2 Posologia e modo di somministrazione). 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 o mutageno.

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 determinò 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 verificarono 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 ebbero 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 furono 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 furono 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 ebbe 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

Amido fluido
Dimeticone

Componenti della capsula:

Patent blu V (E-131)
Ossido di ferro giallo (E-172)
Titanio diossido (E-171)
Gelatina

Componenti dell'inchiostro commestibile per uso farmaceutico:

Formulazione 1:

Shellac
Glicole propilenico
Idrossido di ammonio
Ossido di ferro nero (E172)

Formulazione 2:

Shellac
Lecitina di soia
Antischiuma DC 1510
Ossido di ferro nero (E172)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

Tre anni.

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

<[Completare con i dati nazionali]>

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare.
EMEA/CHMP/46089/2006/IT

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

<[Vedere Allegato I - Completare con i dati nazionali]>

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

<[Completare con i dati nazionali]>

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

<[Completare con i dati nazionali]>

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

<[Completare con i dati nazionali]>

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

PROZAC® 20 mg/5 ml soluzione orale

<[Completare con i dati nazionali]>

3. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni 5 ml di soluzione orale contiene fluoxetina cloridrato equivalente a 20 mg di fluoxetina.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione orale.

<[Completare con i dati nazionali]>

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Adulti:

Episodi di depressione maggiore.

Disturbo ossessivo compulsivo.

Bulimia nervosa: PROZAC® 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

Per somministrazione orale.

Episodi di depressione maggiore

Adulti ed anziani: La dose consigliata è 20 mg al giorno. Se necessario il dosaggio deve essere rivisto e corretto entro 3-4 settimane dall'inizio della terapia e quindi valutato se clinicamente appropriato. Sebbene ai dosaggi più alti vi possa essere un potenziale aumento di effetti indesiderati, in alcuni pazienti, con insufficiente risposta terapeutica ai 20 mg, la dose può essere gradualmente aumentata fino ad un massimo di 60 mg (vedere paragrafo 5.1). 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 consigliata 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 consiglia una dose di 60 mg al giorno. Nella bulimia nervosa non è stata dimostrata una efficacia nel lungo termine (oltre i 3 mesi).

Adulti

Tutte le indicazioni: La dose consigliata può essere aumentata o diminuita. Non sono state sistematicamente valutate dosi superiori a 80 mg al giorno.

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

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

Le capsule e le preparazioni in forma liquida sono bioequivalenti.

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 PROZAC® 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 giornaliere 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 Proprietà farmacocinetiche).

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 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 al giorno.

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

Sintomi da sospensione osservati all'interruzione del trattamento con PROZAC®: L'interruzione brusca deve essere evitata. Quando si interrompe il trattamento con PROZAC® la dose deve essere gradualmente ridotta in un periodo di almeno 1-2 settimane allo scopo di ridurre il rischio di comparsa di reazioni da sospensione (vedere paragrafo 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego e paragrafo 4.8 Effetti indesiderati). Se a seguito di una riduzione della dose o per una interruzione del trattamento si presentano sintomi intollerabili, è da considerare la possibilità di riprendere il trattamento con la dose precedentemente prescritta. Successivamente, il medico può continuare a ridurre la dose, ma in maniera più graduale.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità alla fluoxetina o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

Inibitori della Monoamino Ossidasi: Casi di reazioni gravi e talvolta letali sono stati riportati in pazienti che assumevano un SSRI in associazione con un inibitore della monoamino ossidasi (IMAO), e in pazienti che avevano recentemente sospeso il trattamento con un SSRI ed iniziato quello con un IMAO. Il trattamento con fluoxetina deve essere iniziato solo 2 settimane dopo la sospensione del trattamento con un IMAO irreversibile ed il giorno seguente dopo l'interruzione del trattamento con un IMAO-Tipo A reversibile.

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

Pertanto, la fluoxetina è controindicata in associazione con un IMAO non selettivo. Allo stesso modo, devono trascorrere almeno 5 settimane dopo la sospensione del trattamento con fluoxetina prima dell'inizio della terapia con un IMAO. Se la fluoxetina viene prescritta per un lungo periodo di tempo e/o a dosaggi elevati, deve essere considerato un intervallo di tempo più lungo.

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

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

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

Comportamenti correlati al suicidio (tentativo 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. PROZAC® 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 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 fu osservato una riduzione dell'altezza ed un aumento di peso (vedere paragrafo 4.8). Non è stato stabilito se c'è un effetto sul conseguimento dell'altezza normale dell'adulto. Non può essere esclusa la possibilità di un ritardo nella pubertà (vedere paragrafi 5.3 e 4.8). La crescita e lo sviluppo puberale (altezza, peso e 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 furono 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.

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

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

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 consigliata una dose più bassa, per es. un dosaggio a giorni alterni. Quando fu somministrata fluoxetina 20 mg al giorno per 2 mesi, i pazienti con grave insufficienza renale (GFR < 10 ml/min) che necessitavano della dialisi non mostrarono alcuna differenza nei livelli plasmatici di fluoxetina o norfluoxetina rispetto ai soggetti di controllo con normale funzionalità renale.

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

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

Diabete: Nei pazienti diabetici, il trattamento con un SSRI può alterare il controllo glicemico. Durante terapia con fluoxetina si è verificata ipoglicemia, mentre iperglicemia si è sviluppata dopo

sospensione del farmaco. Può essere necessario un aggiustamento del dosaggio dell'insulina e/o dell'ipoglicemizzante orale.

Suicidio/pensieri suicidari: 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 verifica una remissione significativa. Poiché il miglioramento può non verificarsi nel corso delle prime settimane o più di trattamento, i pazienti devono essere strettamente monitorati fino al raggiungimento di tale miglioramento. E' esperienza clinica generale che il rischio di suicidio può aumentare nelle fasi precoci di miglioramento.

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

Tra i pazienti con una storia di eventi correlati al suicidio, quelli che presentano un significativo grado di ideazione suicidaria prima dell'inizio del trattamento hanno un maggior rischio di pensieri suicidari e di tentativi di suicidio, e devono ricevere un attento monitoraggio durante il trattamento. Inoltre, negli adulti giovani c'è la possibilità di un aumentato rischio di comportamento suicidario.

I pazienti (e gli assistenti dei pazienti) devono essere avvertiti della necessità di controllare la comparsa di tali eventi e di chiedere immediatamente il parere di un medico se questi sintomi si manifestano.

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

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

Il rischio di sintomi da sospensione può dipendere da parecchi fattori inclusi la durata e la dose della terapia e la velocità di riduzione della dose. Le reazioni più comunemente riportate sono capogiro, disturbi del sensorio (compresa la parestesia), disturbi del sonno (compreso insonnia e sogni vividi), astenia, agitazione o ansia, nausea e/o vomito, tremore e cefalea. Generalmente questi sintomi sono di intensità variabile da lieve a moderata, tuttavia in alcuni pazienti possono essere di intensità grave. Abitualmente questi sintomi si manifestano entro i primi giorni dall'interruzione del trattamento. Generalmente questi sintomi sono auto-limitanti ed abitualmente si risolvono entro 2 settimane, anche se in alcuni soggetti possono essere prolungati (2-3 mesi o più). Si consiglia pertanto che PROZAC® venga gradualmente ridotto in un periodo di almeno 1-2 settimane prima dell'interruzione del trattamento, secondo le necessità del paziente (vedere "*Sintomi da sospensione osservati all'interruzione del trattamento con PROZAC®*", paragrafo 4.2 Posologia e modo di somministrazione).

Emorragia: Con l'impiego di SSRI sono state riportate manifestazioni di sanguinamento a livello cutaneo come ecchimosi e porpora. Durante il trattamento con fluoxetina l'ecchimosi è stata riportata come un evento non frequente. Altre manifestazioni emorragiche (per es. emorragie ginecologiche, sanguinamenti a carico del tratto gastrointestinale ed altri sanguinamenti a livello cutaneo o mucoso) sono stati riportati raramente. Nei pazienti che assumono SSRI si consiglia cautela, specialmente durante l'uso contemporaneo con anticoagulanti orali, farmaci noti per influenzare la funzione

piastrinica (per es. gli antipsicotici atipici come la clozapina, 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 una storia di disturbi caratterizzati da sanguinamento.

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

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

In rare occasioni lo sviluppo di una sindrome serotoninergica o di eventi simili alla sindrome maligna da neurolettici sono stati riportati in associazione al trattamento con fluoxetina, particolarmente quando la fluoxetina viene somministrata in associazione con altri farmaci serotoninergici (fra gli altri L-triptofano) e/o neurolettici. Poiché queste sindromi possono dare luogo a condizioni potenzialmente pericolose per la vita del paziente, se si verificano tali eventi (caratterizzati da raggruppamenti di sintomi quali ipertermia, rigidità, mioclono, instabilità del sistema nervoso autonomo con possibili fluttuazioni rapide dei segni vitali, modificazioni dello stato mentale che comprendono stato confusionale, irritabilità ed agitazione estrema fino al delirio ed al coma) il trattamento con fluoxetina deve essere sospeso e deve essere iniziato un trattamento sintomatico di supporto.

PROZAC[®] soluzione orale contiene saccarosio: I pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al fruttosio, di malassorbimento di glucosio-galattosio o di insufficienza di saccarosio-isomaltasi non devono assumere questo medicinale.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Studi di interazione sono stati effettuati solo negli adulti.

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

Inibitori della Monoamino Ossidasi: (vedere "Controindicazioni").

Associazioni non consigliate: IMAO-Tipo A (vedere paragrafo 4.3)

Associazioni che richiedono precauzioni per il loro impiego: IMAO-Tipo B (selegilina): rischio di sindrome serotoninergica. Si consiglia un monitoraggio clinico.

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

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

Litio e triptofano: Quando gli SSRI sono stati somministrati in associazione a litio o triptofano si sono avuti rapporti di sindrome serotoninergica e, pertanto, il contemporaneo impiego di fluoxetina con questi farmaci deve essere effettuato con cautela. Quando la fluoxetina viene somministrata in associazione al litio, è richiesto di effettuare un monitoraggio clinico più mirato e frequente.

Isoenzima CYP2D6: Poiché il metabolismo di fluoxetina (come per gli antidepressivi triciclici ed altri antidepressivi selettivi per la serotonina) interessa il sistema isoenzimatico del citocromo CYP2D6 a livello epatico, una concomitante terapia con farmaci ugualmente metabolizzati da questo sistema

enzimatico può portare ad interazioni farmacologiche. La terapia concomitante con farmaci prevalentemente metabolizzati da questo isoenzima, e che hanno un indice terapeutico limitato (così come flecainide, encainide, carbamazepina ed antidepressivi triciclici), deve essere iniziata o adattata a partire dal valore più basso del range di dosaggio. Ciò dovrà essere attuato anche se la fluoxetina è stata assunta nelle 5 settimane precedenti.

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

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

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

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

4.6 Gravidanza ed allattamento

Gravidanza: Dati raccolti da un gran numero di gravidanze non indicano che fluoxetina abbia un effetto teratogeno. Fluoxetina può essere usata durante la gravidanza, sebbene debba essere usata cautela quando viene prescritta a donne in gravidanza, specialmente nelle ultime fasi di gravidanza o subito prima dell'inizio del travaglio di parto poiché nei neonati sono stati riportati i seguenti effetti: irritabilità, tremore, ipotonia, pianto persistente, difficoltà a succhiare o a dormire. Questi sintomi possono indicare sia effetti serotoninergici, sia una sindrome da sospensione. Il momento di insorgenza e la durata di questi sintomi possono essere correlati alla lunga emivita di fluoxetina (4-6 giorni) e del suo metabolita attivo, norfluoxetina (4-16 giorni).

Allattamento: E' noto che la fluoxetina 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.

4.7 Effetti 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 consapevoli che la loro performance non sia alterata.

4.8 Effetti indesiderati

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

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

Corpo in toto: Manifestazioni di ipersensibilità (per es. prurito, eruzione cutanea, orticaria, reazione anafilattoide, vasculite, reazione simile alla malattia da siero, angioedema) (vedere “Controindicazioni” e “Avvertenze speciali e precauzioni d’impiego”), tremori, sindrome serotoninergica, fotosensibilità, molto raramente la necrolisi tossica epidermica (sindrome di Lyell).

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

Sistema nervoso: Cefalea, alterazioni del sonno (per es. sogni anomali, insonnia), capogiro, anoressia, affaticamento (per es. sonnolenza, stato soporoso), euforia, movimenti anomali transitori (per es. tic nervosi, atassia, tremore, miocloni), convulsioni e raramente acatisia/irrequietezza psicomotoria (vedere paragrafo 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d’impiego). Allucinazioni, reazione maniacale, stato confusionale, agitazione, ansia e sintomi associati (per es. nervosismo), disturbi della concentrazione e del processo cognitivo (per es. depersonalizzazione), attacchi di panico, comportamento e pensieri suicidari (questi sintomi possono essere dovuti ad una malattia sottostante), molto raramente sindrome serotoninergica.

Sistema urogenitale: Ritenzione urinaria ed alterata frequenza urinaria.

Disturbi della riproduzione: Disfunzione sessuale (eiaculazione ritardata od assente, anorgasmia), priapismo, galattorrea.

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

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

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

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

Bambini e adolescenti (vedere paragrafo 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego): In studi clinici pediatrici i comportamenti correlati al suicidio (tentativo di suicidio e pensieri suicidari) ed ostilità furono più frequentemente osservati nei bambini e adolescenti trattati con antidepressivi rispetto a quelli trattati con placebo.

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

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

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

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

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

4.9 Sovradosaggio

Casi di sovradosaggio dovuti a fluoxetina da sola hanno generalmente un decorso lieve. Sintomi di sovradosaggio comprendono nausea, vomito, convulsioni, disfunzione cardiovascolare variabile dall'aritmia asintomatica all'arresto cardiaco, disfunzione polmonare e segni di una condizione alterata del SNC variabili dall'eccitazione al coma. Esito fatale attribuito a sovradosaggio di fluoxetina da sola è stato estremamente raro. Si consiglia di tenere sotto controllo la funzionalità cardiaca ed i segni vitali, oltre a misure generali sintomatiche e di supporto. Non si conoscono antidoti specifici.

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

5. PROPRIETA' 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 α_1 -, gli α_2 - ed i β -adrenergici; i serotoninergici; i dopaminergici; i recettori dell'istamina di tipo 1; i muscarinici ed i recettori GABA.

Episodi di depressione maggiore: In pazienti con episodi di depressione maggiore sono stati effettuati studi clinici di confronto con placebo e sostanze attive. PROZAC® ha dimostrato di essere

significativamente più efficace del placebo, come risulta dalla Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D). Rispetto al placebo, in questi studi PROZAC® ha determinato una percentuale significativamente più alta di risposta (definita da una riduzione del 50% nel punteggio della HAM-D) e di remissione.

Risposta alla dose: In studi con dose fissa effettuati in pazienti con depressione maggiore c'è un appiattimento della curva di risposta alla dose, dimostrando nessun vantaggio in termini di efficacia nell'usare dosi più alte di quelle consigliate. Tuttavia, l'esperienza clinica dimostra che la titolazione potrebbe essere di beneficio in alcuni pazienti.

Disturbo ossessivo compulsivo: In studi clinici a breve termine (di durata inferiore a 24 settimane), la fluoxetina ha dimostrato di essere significativamente più efficace del placebo. L'effetto terapeutico fu osservato con 20 mg al giorno, ma dosi più elevate (40 o 60 mg al giorno) dimostrarono 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 furono condotti in pazienti che rispondevano ai criteri diagnostici per il Disturbo Disforico Pre-Mestruale, come riportati sul DSM-IV. I pazienti furono 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 al giorno 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 al giorno 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). Comunque, da questi studi non si possono trarre conclusioni definitive sull'efficacia e sulla durata del trattamento.

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, PROZAC® 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.

Metabolismo

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 peso corporeo inferiore (vedere 4.2 Posologia e modo di somministrazione). 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 o mutageno.

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 determinò 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 verificarono 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 ebbero 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 furono 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 furono 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 ebbe 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

Acido benzoico
Saccarosio
Glicerina
Aroma di menta (contenente 0,23% di alcool)
Acqua depurata

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

Due anni.

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

<[Completare con i dati nazionali]>

La confezione può includere un misurino o una siringa.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

<[Vedere Allegato I - Completare con i dati nazionali]>

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

<[Completare con i dati nazionali]>

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

<[Completare con i dati nazionali]>

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

<[Completare con i dati nazionali]>

ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO ESTERNO**ASTUCCIO DI PROZAC® 20 mg CAPSULE RIGIDE****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

PROZAC® 20 mg capsule rigide

<[Vedere Allegato I – Completare con i dati nazionali]>

fluoxetina cloridrato

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni capsula contiene contiene fluoxetina cloridrato equivalente a 20 mg di fluoxetina.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

<[Vedere Allegato I – Completare con i dati nazionali]>

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale.

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA SPECIALE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) SPECIALE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE

NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

<[Vedere Allegato I – Completare con i dati nazionali]>

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

<[Vedere Allegato I – Completare con i dati nazionali]>

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

PROZAC[®] 20 mg

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

PROZAC® 20 mg capsule rigide

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

PROZAC® 20 mg capsule rigide

<[Vedere Allegato I – Completare con i dati nazionali]>

fluoxetina cloridrato

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

<[Vedere Allegato I – Completare con i dati nazionali]>

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. ALTRO

(i giorni della settimana saranno stampati sul blister in forma abbreviata).

INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO ESTERNO**ASTUCCIO DI PROZAC® 20 mg/5 ml soluzione orale****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

PROZAC® 20 mg/5 ml soluzione orale

<[Vedere Allegato I – Completare con i dati nazionali]>

fluoxetina cloridrato

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni 5ml di soluzione orale contiene fluoxetina cloridrato equivalente a 20 mg di fluoxetina.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene inoltre saccarosio. Leggere il foglio per ulteriori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

<[Vedere Allegato I – Completare con i dati nazionali]>

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale.

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA SPECIALE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) SPECIALE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C.

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL
MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE
MEDICINALE, SE NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE
ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

<[Vedere Allegato I – Completare con i dati nazionali]>

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

<[Vedere Allegato I – Completare con i dati nazionali]>

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

PROZAC® 20 mg/5 ml

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONDIZIONAMENTO PRIMARIO

ETICHETTA DI PROZAC® 20 mg/5 ml soluzione orale

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

PROZAC® 20 mg/5 ml soluzione orale

<[Vedere Allegato I – Completare con i dati nazionali]>

fluoxetina cloridrato

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni 5ml di soluzione orale contiene fluoxetina cloridrato equivalente a 20 mg di fluoxetina.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene inoltre saccarosio. Leggere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

<[Vedere Allegato I – Completare con i dati nazionali]>

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale.

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA SPECIALE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) SPECIALE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C.

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL
MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE
MEDICINALE, SE NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE
ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

<[Vedere Allegato I – Completare con i dati nazionali]>

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

<[Vedere Allegato I – Completare con i dati nazionali]>

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

FOGLIO ILLUSTRATIVO

FOGLIO ILLUSTRATIVO: INFORMAZIONI PER L'UTILIZZATORE

PROZAC[®] 20 mg capsule rigide

<[Vedere Allegato I – Completare con i dati nazionali]>
fluoxetina (cloridrato)

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto per lei personalmente. Non lo dia mai ad altri. Infatti, per altri individui questo medicinale potrebbe essere pericoloso, anche se i loro sintomi sono uguali ai suoi.
- Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati si aggrava, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio, informi il medico o il farmacista.

Contenuto di questo foglio:

1. Che cos'è PROZAC[®] e a che cosa serve
2. Prima di prendere PROZAC[®]
3. Come prendere PROZAC[®]
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare PROZAC[®]
6. Altre informazioni

1. CHE COS'È PROZAC[®] E A CHE COSA SERVE

PROZAC[®] appartiene ad un gruppo di medicinali antidepressivi chiamato inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI).

Questo medicinale è utilizzato per trattare le seguenti condizioni:

Adulti:

- Episodi di depressione maggiore
- Disturbo ossessivo compulsivo
- Bulimia nervosa: PROZAC[®] è usato insieme alla psicoterapia per la riduzione delle abbuffate e delle condotte di eliminazione

Bambini e adolescenti di 8 anni di età ed oltre:

- Disturbo depressivo maggiore di grado da moderato a grave, se la depressione non risponde alla psicoterapia dopo 4-6 sedute. PROZAC[®] deve essere proposto ad un bambino o ad una persona giovane con disturbo depressivo maggiore da moderato a grave solo in associazione con la psicoterapia.

2. PRIMA DI PRENDERE PROZAC[®]

Non prenda PROZAC[®] e riferisca al medico o al farmacista se quanto di seguito la riguarda:

- Se è allergico (ipersensibile) a fluoxetina o ad uno qualsiasi degli eccipienti di PROZAC[®]. Una reazione allergica può manifestarsi con eruzione cutanea, prurito, gonfiore al viso o alle labbra e respiro affannoso.

- Se sta assumendo medicinali noti come inibitori non selettivi della monoamino ossidasi o inibitori reversibili della monoamino ossidasi di tipo A (chiamati anche IMAO e che sono anch'essi usati per trattare la depressione), poichè possono verificarsi reazioni gravi e talvolta letali.

Il trattamento con fluoxetina deve essere iniziato solo 2 settimane dopo l'interruzione del trattamento con un IMAO irreversibile (come ad esempio tranilcipromina).

Tuttavia il trattamento con fluoxetina può essere iniziato il giorno seguente l'interruzione del trattamento con alcuni IMAO chiamati IMAO reversibili di Tipo A (come ad esempio moclobemide).

Non prenda alcun IMAO per almeno 5 settimane dopo che ha cessato di prendere PROZAC®. Se PROZAC® le è stato prescritto per un lungo periodo di tempo a/o ad alte dosi, è necessario che il medico tenga presente un intervallo di tempo più lungo. Esempi di medicinali IMAO comprendono nialamide, iproniazide, selegilina, moclobemide, fenzelina, tranilcipromina, isocarbossazide e toloxatone.

Faccia attenzione con PROZAC® e riferisca al medico o al farmacista se lei:

- presenta una reazione cutanea od altre manifestazioni allergiche (come prurito, gonfiore al viso o alle labbra e respiro affannoso); smetta subito di prendere le capsule e contatti immediatamente il medico.
- ha epilessia o ha avuto una crisi convulsiva in passato; se ha una crisi convulsiva (convulsione) o va incontro ad un aumento nella frequenza delle convulsioni, contatti immediatamente il medico, potrebbe essere necessario interrompere l'assunzione di fluoxetina.
- ha sofferto in passato di disturbo di mania; se ha un episodio di mania, contatti immediatamente il medico, potrebbe essere necessario interrompere l'assunzione di fluoxetina.
- ha il diabete il medico può avere bisogno di aggiustare il suo dosaggio di insulina o un altro trattamento antidiabetico.
- ha problemi al fegato (il medico può aver bisogno di aggiustarle il dosaggio).
- ha problemi al cuore.
- sta prendendo diuretici (comprese per urinare), specialmente se lei è anziano.
- sta ricevendo un trattamento con ECT (terapia elettroconvulsiva).
- ha una storia di alterazioni del sanguinamento o inizia a presentare lividi o un insolito sanguinamento.
- sta prendendo medicinali che riguardano la coagulazione del sangue (vedere 'Assunzione di altri medicinali').
- inizia a presentare febbre, rigidità muscolare o tremore, modificazioni del suo stato mentale come stato confusionale, irritabilità ed agitazione estrema; lei può essere interessato dalla cosiddetta sindrome serotoninergica o sindrome maligna da neurolettici. Sebbene questa sindrome si manifesti raramente essa può dare luogo a condizioni potenzialmente pericolose per la vita del paziente, contatti immediatamente il medico, potrebbe essere necessario interrompere l'assunzione di fluoxetina.
- ha pensieri suicidari o desidera fare del male a sé stesso. 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 verifica un miglioramento della sua malattia. Poiché può richiedere da 3 a 4 settimane prima che la sua malattia migliori a seguito del trattamento con fluoxetina, il medico la seguirà da vicino sin dall'inizio del trattamento. Anche altre situazioni psichiatriche in cui viene prescritto PROZAC® possono essere associate con un aumentato rischio di eventi correlati al suicidio. Le stesse precauzioni devono pertanto essere attuate durante il trattamento di pazienti affetti da altri disturbi psichiatrici.

Impiego nei bambini e negli adolescenti di età compresa tra gli 8 e i 18 anni

Quando assumono questo tipo di medicinali, i pazienti al di sotto dei 18 anni presentano un aumentato rischio di effetti indesiderati come il tentativo di suicidio, ideazione suicidaria e ostilità (essenzialmente aggressività, comportamento di opposizione e collera). PROZAC® deve essere

utilizzato nei bambini e negli 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 (in associazione con la psicoterapia) e non deve essere usato in altre indicazioni. Inoltre, in questo gruppo di età sono disponibili solo informazioni limitate per quanto concerne la sicurezza nel lungo termine di PROZAC® sulla crescita, sulla pubertà, sullo sviluppo mentale, emotivo e comportamentale. Nonostante questo, il medico può prescrivere PROZAC® ai pazienti al di sotto dei 18 anni per il trattamento dell'episodio di depressione maggiore di grado da moderato a grave in associazione con la psicoterapia se egli/ella ritiene che questa sia per loro la soluzione migliore. Se il medico ha prescritto PROZAC® a un paziente al di sotto dei 18 anni e lei desidera chiarimenti, torni dal medico. Lei deve informare il medico se uno qualsiasi dei sintomi sopra riportati compare o peggiora quando i pazienti al di sotto dei 18 anni stanno assumendo PROZAC®.

PROZAC® non deve essere usato nel trattamento di bambini di età al di sotto degli 8 anni.

Assunzione di PROZAC® con altri medicinali

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo o ha recentemente assunto qualsiasi altro medicinale (fino a 5 settimane prima), anche quelli senza prescrizione medica. Questo medicinale può influenzare il meccanismo di azione di altri medicinali (interazione). Una interazione potrebbe verificarsi con:

- inibitori della monoamino ossidasi - IMAO (usati per il trattamento della depressione). Gli IMAO non selettivi e gli IMAO di Tipo A (moclobemide) non devono essere usati con PROZAC® poichè possono verificarsi reazioni gravi e talvolta letali (sindrome serotoninergica) (vedere sezione "Non prenda PROZAC®"). Gli IMAO di Tipo B (selegilina) possono essere usati con PROZAC® purché il medico la mantenga sotto stretto controllo.
- litio, triptofano; quando questi farmaci sono somministrati in associazione con PROZAC® c'è un aumentato rischio di comparsa di sindrome serotoninergica. Quando fluoxetina viene usata in associazione con il litio il medico effettuerà controlli con maggior frequenza.
- fenitoina (per la cura dell'epilessia); poiché PROZAC® può influenzare i livelli nel sangue di questo medicinale, quando viene dato con PROZAC® il medico può aver bisogno di somministrare fenitoina con maggiore attenzione ed effettuare dei controlli.
- clozapina (usato per la cura di alcuni disturbi mentali), tramadolo (un antidolorifico) o i triptani (per l'emicrania); c'è un aumentato rischio di ipertensione.
- flecainide o encainide (per i disturbi di cuore), carbamazepina (per la cura dell'epilessia), antidepressivi triciclici (per esempio imipramina, desipramina ed amitriptilina); poiché PROZAC® può in qualche modo modificare i livelli nel sangue di questi medicinali, il medico può aver bisogno di abbassare il loro dosaggio quando sono somministrati con PROZAC®.
- warfarin o altri medicinali usati per migliorare la fluidità del sangue; PROZAC® può modificare l'effetto di questi medicinali sul sangue. Se il trattamento con PROZAC® viene iniziato o interrotto mentre lei sta assumendo warfarin, il medico avrà bisogno di effettuare alcuni controlli.
- Lei non deve iniziare ad assumere il preparato a base di erbe contenente Erba di S. Giovanni (*Hypericum perforatum*) mentre è in trattamento con PROZAC® perchè questo può portare ad un aumento degli effetti indesiderati. Se lei sta già assumendo Erba di S. Giovanni quando inizia a prendere PROZAC®, interrompa l'assunzione dell'Erba di S. Giovanni e lo riferisca al medico nel corso della prima visita successiva.

Assunzione di PROZAC® con cibi e bevande

- Può assumere PROZAC® indipendentemente dai pasti, come preferisce.
- Deve evitare di bere alcool mentre sta assumendo questo medicinale.

Gravidanza e allattamento

Chieda consiglio al medico o al farmacista prima di prendere qualsiasi medicinale.

Gravidanza

Le informazioni ad oggi raccolte non indicano che vi sia un aumentato rischio quando viene assunto durante la gravidanza. Tuttavia si consiglia cautela quando viene assunto in gravidanza, soprattutto durante il periodo terminale della gravidanza o appena prima del parto poichè nei neonati sono stati riportati i seguenti effetti: irritabilità, tremore, debolezza muscolare, pianto persistente, difficoltà a succhiare o a dormire.

Allattamento al seno

Fluoxetina viene eliminata nel latte materno e può causare nei lattanti effetti indesiderati. L'allattamento al seno deve essere effettuato solo se chiaramente necessario. Se l'allattamento al seno viene continuato, il medico può prescrivere una dose più bassa di fluoxetina.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Questo medicinale può alterare le sue capacità di giudizio o di coordinazione. Non guidi o non usi strumenti o macchinari senza il consenso del medico o del farmacista.

3. COME PRENDERE PROZAC®

Prenda sempre PROZAC® seguendo esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi deve consultare il medico o il farmacista. La dose abituale è:

- **Depressione:** La dose consigliata è 20 mg al giorno. Se necessario il medico rivedrà e aggiusterà il dosaggio entro 3–4 settimane dall'inizio del trattamento. Se appropriato il dosaggio può essere gradualmente aumentato fino ad un massimo di 60 mg. La dose deve essere aumentata con cautela per essere sicuri che lei riceva la più bassa dose efficace. E' possibile che all'inizio del trattamento con il medicinale per la depressione lei non avverta un immediato miglioramento. Ciò è normale in quanto un miglioramento dei sintomi della depressione può manifestarsi solo dopo le prime settimane di terapia. I pazienti affetti da depressione devono essere trattati per un periodo di almeno 6 mesi.
- **Bulimia nervosa:** La dose consigliata è 60 mg al giorno.
- **Disturbo ossessivo compulsivo:** La dose consigliata è 20 mg al giorno. Se necessario il medico rivedrà e aggiusterà il dosaggio dopo 2 settimane di terapia. Se appropriato il dosaggio può essere gradualmente aumentato fino ad un massimo di 60 mg. Se non si notano miglioramenti entro le prime 10 settimane, il trattamento con PROZAC® deve essere riconsiderato.
- **Bambini e adolescenti di età compresa tra gli 8 e i 18 anni affetti da depressione:** Il trattamento deve essere iniziato e supervisionato da uno specialista. La dose iniziale è 10 mg al giorno (somministrati come 2,5 ml di PROZAC® soluzione orale). Dopo una o due settimane, il medico può aumentare la dose a 20 mg al giorno. La dose deve essere aumentata con cautela per essere sicuri che lei riceva la più bassa dose efficace. I bambini con basso peso corporeo possono aver bisogno di dosi più basse. Il medico deve valutare la necessità di continuare il trattamento oltre i 6 mesi. Se non si notano miglioramenti, il trattamento deve essere rivalutato.

Se lei è una persona anziana, il medico porrà più cautela nell'aumentare la dose e il dosaggio giornaliero non deve generalmente superare i 40 mg. La dose massima è 60 mg al giorno.

Se lei ha problemi al fegato o sta prendendo un altro medicinale che potrebbe interferire con fluoxetina, il medico può decidere di prescrivere una dose più bassa oppure fornirle indicazioni per assumere PROZAC® a giorni alterni.

Modo di somministrazione:

- Deglutisca le capsule con un sorso d'acqua. Non mastichi le capsule.

Se prende più PROZAC® di quanto deve

- Se prende troppe capsule, si rechi al Pronto Soccorso dell'ospedale più vicino o avverta subito il medico.
- Se le è possibile, porti con sé la confezione di PROZAC®.

I sintomi del sovradosaggio comprendono: nausea, vomito, convulsioni, disturbi cardiaci (come un'irregolarità del battito cardiaco e l'arresto cardiaco), disturbi respiratori e alterazioni dello stato mentale variabili dall'agitazione al coma.

Se dimentica di prendere PROZAC®

- Se dimentica di prendere una dose, non si preoccupi. Prenda la dose successiva alla solita ora del giorno seguente. Non prenda una dose doppia per compensare la dimenticanza della dose.
- Prendere il medicinale ogni giorno alla stessa ora può aiutarla a ricordarsi di prenderlo con regolarità.

Se interrompe il trattamento con PROZAC®

Non smetta di prendere PROZAC® fino a quando il medico non le dirà di farlo. E' importante che prenda il medicinale con continuità.

- Non smetta di prendere il medicinale senza prima averlo chiesto al medico, anche quando inizia a sentirsi meglio.
- Si assicuri di non rimanere senza le capsule.

Quando smetterà di prendere PROZAC® potrà notare i seguenti effetti: capogiro; formicolio come sensazioni di punture da spilli ed aghi; disturbi del sonno (sogni realistici, incubi, incapacità ad addormentarsi); sensazione di irrequietezza o agitazione; insolita stanchezza o debolezza; sensazione di ansia; nausea/vomito (sensazione di malessere o stare male); tremore (precarietà di salute); mal di testa.

La maggior parte delle persone riferisce che qualunque sintomo si manifesti al momento di interrompere la terapia con PROZAC® risulta essere di lieve entità e scomparire da solo entro poche settimane. Se dovesse osservare la comparsa di sintomi al momento di interrompere il trattamento, contatti il medico.

Quando smette di prendere PROZAC®, il medico l'aiuterà a ridurre la dose gradatamente nell'arco di una o due settimane – ciò dovrebbe aiutare a ridurre la probabilità di comparsa di effetti da sospensione.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di PROZAC®, si rivolga al medico o al farmacista.

4. POSSIBILI EFFETTI INDESIDERATI

Come tutti i medicinali, PROZAC® può causare effetti indesiderati, sebbene non tutte le persone li manifestino.

- Se si verifica una reazione cutanea o una reazione allergica come prurito, gonfiore delle labbra o della lingua, difficoltà a respirare, affanno, smetta subito di prendere le capsule e informi immediatamente il medico.
- Se avverte una sensazione di irrequietezza e non riesce a stare seduto o immobile, potrebbe avere un disturbo chiamato acatisia; un aumento della dose di PROZAC® potrebbe farla sentire peggio. Se avverte queste sensazioni, **contatti il medico.**
- **Riferisca immediatamente al medico** se la sua cute inizia ad arrossarsi e poi a coprirsi di vesciche o a spellarsi. Questa evenienza è molto rara.

Alcuni pazienti hanno presentato:

- un insieme di sintomi (conosciuti come sindrome serotoninergica) di cui fanno parte febbre inspiegabile con respiro e frequenza cardiaca accelerati, sudorazione, rigidità o tremori muscolari, stato confusionale, agitazione estrema o sonnolenza (solo raramente);
- sensazione di debolezza, di assopimento o di stato confusionale soprattutto nelle persone anziane e nelle persone (anziane) in trattamento con diuretici (comprese per urinare);
- erezione prolungata e dolorosa;
- irritabilità ed agitazione estrema.

Se presenta uno qualsiasi degli effetti indesiderati sopra riportati, informi immediatamente il medico.

Se presenta uno qualsiasi dei seguenti sintomi e questi le causano fastidio, o durano per un certo periodo di tempo, lo riferisca al medico o al farmacista.

Corpo in toto – brividi, sensibilità alla luce del sole, perdita di peso.

Apparato gastrointestinale – diarrea e disturbi di stomaco, vomito, cattiva digestione, difficoltà ad inghiottire o alterazioni del gusto, o bocca secca. Raramente è stata riportata un'alterazione della funzionalità del fegato, con casi molto rari di epatite.

Sistema nervoso – mal di testa, problemi di sonno o sogni insoliti, capogiro, scarso appetito, stanchezza, umore ingiustificatamente elevato, movimenti incontrollati, convulsioni, estrema irrequietezza, allucinazioni, comportamento incontrollato non abituale, stato confusionale, agitazione, ansia, nervosismo, incapacità a concentrarsi o a pensare in maniera appropriata, attacchi di panico; o pensieri di suicidio o di autolesionismo.

Sistema urogenitale e riproduttivo – difficoltà ad urinare, eccessiva frequenza nell'urinare, diminuzione delle capacità sessuali, erezioni prolungate, e anomala lattazione.

Apparato respiratorio – faringite, respiro affannoso. Raramente sono stati riportati problemi a livello polmonare (comprendenti processi infiammatori di istopatologia variabile e/o fibrosi).

Altri – perdita dei capelli, sbadiglio, visione offuscata, comparsa inspiegabile di lividi o di sanguinamento, sudorazione, vampate di calore, sensazione di capogiro quando si trova in posizione eretta, dolore a livello muscolare o articolare, ridotti livelli di sodio nel sangue.

E' probabile che la maggior parte di questi effetti indesiderati sparisca continuando il trattamento.

Inoltre nei Bambini e negli Adolescenti (8-18 anni) – la fluoxetina può rallentare la crescita e forse ritardare la maturazione sessuale.

Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati si aggrava, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio illustrativo, informi il suo medico o il farmacista.

5. COME CONSERVARE PROZAC®

Tenere PROZAC® fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

- Non usi PROZAC® dopo la data di scadenza che è riportata sull'etichetta della confezione.
- Non conservare le capsule a temperatura superiore ai 25°C.
- I medicinali non devono essere gettati nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. ALTRE INFORMAZIONI

Cosa contiene PROZAC® 20 mg capsule rigide

Il principio attivo è la fluoxetina cloridrato.

Gli eccipienti contenuti nella capsula sono: amido fluido e dimeticone.

L'involucro della capsula è costituito da gelatina, patent blu V (E-131), ossido di ferro giallo (E-172), titanio diossido (E-171).

L'inchiostro nero commestibile per la stampa è costituito da shellac, glicole propilenico, idrossido di ammonio, ossido di ferro nero (E172) (per la formulazione 1) e da shellac, lecitina di soia, antischiuma DC 1510, ossido di ferro nero (E172) (per la formulazione 2).

Descrizione dell'aspetto di PROZAC® e contenuto della confezione

<[Completare con i dati nazionali]>

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore

<[Vedere Allegato I – Completare con i dati nazionali]>

Questo medicinale è autorizzato negli Stati Membri dello Spazio Economico Europeo con le seguenti denominazioni:

Austria: Fluctine

Belgio: Prozac, Fontex, Fluoxetine 'Lilly'

Francia: Prozac, Fluoxétine Lilly

Germania: Fluctin

Grecia: Ladose

Irlanda, Italia, Paesi Bassi, Portogallo, Spagna, Regno Unito: Prozac

Lussemburgo: Prozac, Fontex

<[Vedere Allegato I – Completare con i dati nazionali]>

Questo foglio è stato approvato l'ultima volta il {MM/AAAA}

<[Completare con i dati nazionali]>

FOGLIO ILLUSTRATIVO: INFORMAZIONI PER L'UTILIZZATORE

PROZAC® 20 mg/5 ml soluzione orale

<[Vedere Allegato I – Completare con i dati nazionali]>
fluoxetina (cloridrato)

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto per lei personalmente. Non lo dia mai ad altri. Infatti, per altri individui questo medicinale potrebbe essere pericoloso, anche se i loro sintomi sono uguali ai suoi.
- Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati si aggrava, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio, informi il medico o il farmacista.

Contenuto di questo foglio:

1. Che cos'è PROZAC® e a che cosa serve
2. Prima di prendere PROZAC®
3. Come prendere PROZAC®
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare PROZAC®
6. Altre informazioni

1. CHE COS'È PROZAC® E A CHE COSA SERVE

PROZAC® appartiene ad un gruppo di medicinali antidepressivi chiamato inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI).

Questo medicinale è utilizzato per trattare le seguenti condizioni:

Adulti:

- Episodi di depressione maggiore
- Disturbo ossessivo compulsivo
- Bulimia nervosa: PROZAC® è usato insieme alla psicoterapia per la riduzione delle abbuffate e delle condotte di eliminazione

Bambini e adolescenti di 8 anni di età ed oltre:

- Disturbo depressivo maggiore di grado da moderato a grave, se la depressione non risponde alla psicoterapia dopo 4-6 sedute. PROZAC® deve essere proposto ad un bambino o ad una persona giovane con disturbo depressivo maggiore da moderato a grave solo in associazione con la psicoterapia.

2. PRIMA DI PRENDERE PROZAC®

Non prenda PROZAC® e riferisca al medico o al farmacista se quanto di seguito la riguarda:

- Se è allergico (ipersensibile) a fluoxetina o ad uno qualsiasi degli eccipienti di PROZAC®. Una reazione allergica può manifestarsi con eruzione cutanea, prurito, gonfiore al viso o alle labbra e respiro affannoso.

- Se sta assumendo medicinali noti come inibitori non selettivi della monoamino ossidasi o inibitori reversibili della monoamino ossidasi di tipo A (chiamati anche IMAO e che sono anch'essi usati per trattare la depressione), poichè possono verificarsi reazioni gravi e talvolta letali.

Il trattamento con fluoxetina deve essere iniziato solo 2 settimane dopo l'interruzione del trattamento con un IMAO irreversibile (come ad esempio tranilcipromina).

Tuttavia il trattamento con fluoxetina può essere iniziato il giorno seguente l'interruzione del trattamento con alcuni IMAO chiamati IMAO reversibili di Tipo A (come ad esempio moclobemide).

Non prenda alcun IMAO per almeno 5 settimane dopo che ha cessato di prendere PROZAC[®]. Se PROZAC[®] le è stato prescritto per un lungo periodo di tempo a/o ad alte dosi, è necessario che il medico tenga presente un intervallo di tempo più lungo. Esempi di medicinali IMAO comprendono nialamide, iproniazide, selegilina, moclobemide, fenzilina, tranilcipromina, isocarbossazide e toloxatone.

Faccia attenzione con PROZAC[®] e riferisca al medico o al farmacista se lei:

- presenta una reazione cutanea od altre manifestazioni allergiche (come prurito, gonfiore al viso o alle labbra e respiro affannoso); smetta subito di prendere PROZAC[®] e contatti immediatamente il medico.
- ha epilessia o ha avuto una crisi convulsiva in passato; se ha una crisi convulsiva (convulsione) o va incontro ad un aumento nella frequenza delle convulsioni, contatti immediatamente il medico, potrebbe essere necessario interrompere l'assunzione di fluoxetina.
- ha sofferto in passato di disturbo di mania; se ha un episodio di mania, contatti immediatamente il medico, potrebbe essere necessario interrompere l'assunzione di fluoxetina.
- ha il diabete il medico può avere bisogno di aggiustare il suo dosaggio di insulina o un altro trattamento antidiabetico.
- ha problemi al fegato (il medico può aver bisogno di aggiustarle il dosaggio).
- ha problemi al cuore.
- sta prendendo diuretici (comprese per urinare), specialmente se lei è anziano.
- sta ricevendo un trattamento con ECT (terapia elettroconvulsiva).
- ha una storia di alterazioni del sanguinamento o inizia a presentare lividi o un insolito sanguinamento.
- sta prendendo medicinali che riguardano la coagulazione del sangue (vedere 'Assunzione di altri medicinali').
- inizia a presentare febbre, rigidità muscolare o tremore, modificazioni del suo stato mentale come stato confusionale, irritabilità ed agitazione estrema; lei può essere interessato dalla cosiddetta sindrome serotoninergica o sindrome maligna da neurolettici. Sebbene questa sindrome si manifesti raramente essa può dare luogo a condizioni potenzialmente pericolose per la vita del paziente, contatti immediatamente il medico, potrebbe essere necessario interrompere l'assunzione di fluoxetina.
- ha pensieri suicidari o desidera fare del male a sé stesso. 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 verifica un miglioramento della sua malattia. Poiché può richiedere da 3 a 4 settimane prima che la sua malattia migliori a seguito del trattamento con fluoxetina, il medico la seguirà da vicino sin dall'inizio del trattamento. Anche altre situazioni psichiatriche in cui viene prescritto PROZAC[®] possono essere associate con un aumentato rischio di eventi correlati al suicidio. Le stesse precauzioni devono pertanto essere attuate durante il trattamento di pazienti affetti da altri disturbi psichiatrici.
- ha saputo dal medico di avere un'intolleranza ad alcuni zuccheri, contatti il medico prima di prendere questo medicinale.

Impiego nei bambini e negli adolescenti di età compresa tra gli 8 e i 18 anni

Quando assumono questo tipo di medicinali, i pazienti al di sotto dei 18 anni presentano un aumentato rischio di effetti indesiderati come il tentativo di suicidio, ideazione suicidaria e ostilità (essenzialmente aggressività, comportamento di opposizione e collera). PROZAC[®] deve essere utilizzato nei bambini e negli 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 (in associazione con la psicoterapia) e non deve essere usato in altre indicazioni. Inoltre, in questo gruppo di età sono disponibili solo informazioni limitate per quanto concerne la sicurezza nel lungo termine di PROZAC[®] sulla crescita, sulla pubertà, sullo sviluppo mentale, emotivo e comportamentale. Nonostante questo, il medico può prescrivere PROZAC[®] ai pazienti al di sotto dei 18 anni per il trattamento dell'episodio di depressione maggiore di grado da moderato a grave in associazione con la psicoterapia se egli/ella ritiene che questa sia per loro la soluzione migliore. Se il medico ha prescritto PROZAC[®] a un paziente al di sotto dei 18 anni e lei desidera chiarimenti, torni dal medico. Lei deve informare il medico se uno qualsiasi dei sintomi sopra riportati compare o peggiora quando i pazienti al di sotto dei 18 anni stanno assumendo PROZAC[®].

PROZAC[®] non deve essere usato nel trattamento di bambini di età al di sotto degli 8 anni.

Assunzione di PROZAC[®] con altri medicinali

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo o ha recentemente assunto qualsiasi altro medicinale (fino a 5 settimane prima), anche quelli senza prescrizione medica. Questo medicinale può influenzare il meccanismo di azione di altri medicinali (interazione). Una interazione potrebbe verificarsi con:

- inibitori della monoamino ossidasi - IMAO (usati per il trattamento della depressione). Gli IMAO non selettivi e gli IMAO di Tipo A (moclobemide) non devono essere usati con PROZAC[®] poiché possono verificarsi reazioni gravi e talvolta letali (sindrome serotoninergica) (vedere sezione "Non prenda PROZAC[®]"). Gli IMAO di Tipo B (selegilina) possono essere usati con PROZAC[®] purché il medico la mantenga sotto stretto controllo.
- litio, triptofano; quando questi farmaci sono somministrati in associazione con PROZAC[®] c'è un aumentato rischio di comparsa di sindrome serotoninergica. Quando fluoxetina viene usata in associazione con il litio il medico effettuerà controlli con maggior frequenza.
- fenitoina (per la cura dell'epilessia); poiché PROZAC[®] può influenzare i livelli nel sangue di questo medicinale, quando viene dato con PROZAC[®] il medico può aver bisogno di somministrare fenitoina con maggiore attenzione ed effettuare dei controlli.
- clozapina (usato per la cura di alcuni disturbi mentali), tramadolo (un antidolorifico) o i triptani (per l'emicrania); c'è un aumentato rischio di ipertensione.
- flecainide o encainide (per i disturbi di cuore), carbamazepina (per la cura dell'epilessia), antidepressivi triciclici (per esempio imipramina, desipramina ed amitriptilina); poiché PROZAC[®] può in qualche modo modificare i livelli nel sangue di questi medicinali, il medico può aver bisogno di abbassare il loro dosaggio quando sono somministrati con PROZAC[®].
- warfarin o altri medicinali usati per migliorare la fluidità del sangue; PROZAC[®] può modificare l'effetto di questi medicinali sul sangue. Se il trattamento con PROZAC[®] viene iniziato o interrotto mentre lei sta assumendo warfarin, il medico avrà bisogno di effettuare alcuni controlli.
- Lei non deve iniziare ad assumere il preparato a base di erbe contenente Erba di S. Giovanni (*Hypericum perforatum*) mentre è in trattamento con PROZAC[®] perché questo può portare ad un aumento degli effetti indesiderati. Se lei sta già assumendo Erba di S. Giovanni quando inizia a prendere PROZAC[®], interrompa l'assunzione dell'Erba di S. Giovanni e lo riferisca al medico nel corso della prima visita successiva.

Assunzione di PROZAC[®] con cibi e bevande

- Può assumere PROZAC[®] indipendentemente dai pasti, come preferisce.
- Deve evitare di bere alcool mentre sta assumendo questo medicinale.

Gravidanza e allattamento

Chieda consiglio al medico o al farmacista prima di prendere qualsiasi medicinale.

Gravidanza

Le informazioni ad oggi raccolte non indicano che vi sia un aumentato rischio quando viene assunto durante la gravidanza. Tuttavia si consiglia cautela quando viene assunto in gravidanza, soprattutto durante il periodo terminale della gravidanza o appena prima del parto poichè nei neonati sono stati riportati i seguenti effetti: irritabilità, tremore, debolezza muscolare, pianto persistente, difficoltà a succhiare o a dormire.

Allattamento al seno

Fluoxetina viene eliminata nel latte materno e può causare nei lattanti effetti indesiderati. L'allattamento al seno deve essere effettuato solo se chiaramente necessario. Se l'allattamento al seno viene continuato, il medico può prescrivere una dose più bassa di fluoxetina.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Questo medicinale può alterare le sue capacità di giudizio o di coordinazione. Non guidi o non usi strumenti o macchinari senza il consenso del medico o del farmacista.

3. COME PRENDERE PROZAC®

Prenda sempre PROZAC® seguendo esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi deve consultare il medico o il farmacista. La dose abituale è:

- **Depressione:** La dose consigliata è 20 mg al giorno. Se necessario il medico rivedrà e aggiusterà il dosaggio entro 3–4 settimane dall'inizio del trattamento. Se appropriato il dosaggio può essere gradualmente aumentato fino ad un massimo di 60 mg. La dose deve essere aumentata con cautela per essere sicuri che lei riceva la più bassa dose efficace. E' possibile che all'inizio del trattamento con il medicinale per la depressione lei non avverta un immediato miglioramento. Ciò è normale in quanto un miglioramento dei sintomi della depressione può manifestarsi solo dopo le prime settimane di terapia. I pazienti affetti da depressione devono essere trattati per un periodo di almeno 6 mesi.
- **Bulimia nervosa:** La dose consigliata è 60 mg al giorno.
- **Disturbo ossessivo compulsivo:** La dose consigliata è 20 mg al giorno. Se necessario il medico rivedrà e aggiusterà il dosaggio dopo 2 settimane di terapia. Se appropriato il dosaggio può essere gradualmente aumentato fino ad un massimo di 60 mg. Se non si notano miglioramenti entro le prime 10 settimane, il trattamento con PROZAC® deve essere riconsiderato.
- **Bambini e adolescenti di età compresa tra gli 8 e i 18 anni affetti da depressione:** Il trattamento deve essere iniziato e supervisionato da uno specialista. La dose iniziale è 10 mg al giorno (somministrati come 2,5 ml di PROZAC® soluzione orale). Dopo una o due settimane, il medico può aumentare la dose a 20 mg al giorno. La dose deve essere aumentata con cautela per essere sicuri che lei riceva la più bassa dose efficace. I bambini con basso peso corporeo possono aver bisogno di dosi più basse. Il medico deve valutare la necessità di continuare il trattamento oltre i 6 mesi. Se non si notano miglioramenti, il trattamento deve essere rivalutato.

Se lei è una persona anziana, il medico porrà più cautela nell'aumentare la dose e il dosaggio giornaliero non deve generalmente superare i 40 mg. La dose massima è 60 mg al giorno.

Se lei ha problemi al fegato o sta prendendo un altro medicinale che potrebbe interferire con fluoxetina, il medico può decidere di prescrivere una dose più bassa oppure fornirle indicazioni per assumere PROZAC® a giorni alterni.

Modo di somministrazione:

- Misurare il giusto quantitativo di medicinale usando il misurino, la siringa o un cucchiaino dosatore, quindi lo beva.

Se prende più PROZAC® di quanto deve

- Se ne prende troppo, si rechi al Pronto Soccorso dell'ospedale più vicino o avverta subito il medico.
- Se le è possibile, porti con sé la bottiglia di PROZAC®.

I sintomi del sovradosaggio comprendono: nausea, vomito, convulsioni, disturbi cardiaci (come un'irregolarità del battito cardiaco e l'arresto cardiaco), disturbi respiratori e alterazioni dello stato mentale variabili dall'agitazione al coma.

Se dimentica di prendere PROZAC®

- Se dimentica di prendere una dose, non si preoccupi. Prenda la dose successiva alla solita ora del giorno seguente. Non prenda una dose doppia per compensare la dimenticanza della dose.
- Prendere il medicinale ogni giorno allo stessa ora può aiutarla a ricordare di prenderlo con regolarità.

Se interrompe il trattamento con PROZAC®

Non smetta di prendere PROZAC® fino a quando il medico non le dirà di farlo. E' importante che prenda il medicinale con continuità.

- Non smetta di prendere il medicinale senza prima averlo chiesto al medico, anche quando inizia a sentirsi meglio.
- Si assicuri di non rimanere senza il medicinale.

Quando smetterà di prendere PROZAC® potrà notare i seguenti effetti: capogiro; formicolio come sensazioni di punture da spilli ed aghi; disturbi del sonno (sogni realistici, incubi, incapacità ad addormentarsi); sensazione di irrequietezza o agitazione; insolita stanchezza o debolezza; sensazione di ansia; nausea/vomito (sensazione di malessere o stare male); tremore (precarietà di salute); mal di testa.

La maggior parte delle persone riferisce che qualunque sintomo si manifesti al momento di interrompere la terapia con PROZAC® risulta essere di lieve entità e scomparire da solo entro poche settimane. Se dovesse osservare la comparsa di sintomi al momento di interrompere il trattamento, contatti il medico.

Quando smette di prendere PROZAC®, il medico l'aiuterà a ridurre la dose gradatamente nell'arco di una o due settimane – ciò dovrebbe aiutare a ridurre la probabilità di comparsa di effetti da sospensione.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di PROZAC®, si rivolga al medico o al farmacista.

4. POSSIBILI EFFETTI INDESIDERATI

Come tutti i medicinali, PROZAC® può causare effetti indesiderati, sebbene non tutte le persone li manifestino.

- Se si verifica una reazione cutanea o una reazione allergica come prurito, gonfiore delle labbra o della lingua, difficoltà a respirare, affanno, smetta subito di prendere PROZAC® e informi immediatamente il medico.
- Se avverte una sensazione di irrequietezza e non riesce a stare seduto o immobile, potrebbe avere un disturbo chiamato acatisia; un aumento della dose di PROZAC® potrebbe farla sentire peggio. Se avverte queste sensazioni, **contatti il medico.**

- **Riferisca immediatamente al medico** se la sua cute inizia ad arrossarsi e poi a coprirsi di vesciche o a spellarsi. Questa evenienza è molto rara.

Alcuni pazienti hanno presentato:

- un insieme di sintomi (conosciuti come sindrome serotoninergica) di cui fanno parte febbre inspiegabile con respiro e frequenza cardiaca accelerati, sudorazione, rigidità o tremori muscolari, stato confusionale, agitazione estrema o sonnolenza (solo raramente);
- sensazione di debolezza, di assopimento o di stato confusionale soprattutto nelle persone anziane e nelle persone (anziane) in trattamento con diuretici (comprese per urinare);
- erezione prolungata e dolorosa;
- irritabilità ed agitazione estrema.

Se presenta uno qualsiasi degli effetti indesiderati sopra riportati, informi immediatamente il medico.

Se presenta uno qualsiasi dei seguenti sintomi e questi le causano fastidio, o durano per un certo periodo di tempo, lo riferisca al medico o al farmacista.

Corpo in toto – brividi, sensibilità alla luce del sole, perdita di peso.

Apparato gastrointestinale – diarrea e disturbi di stomaco, vomito, cattiva digestione, difficoltà ad inghiottire o alterazioni del gusto, o bocca secca. Raramente è stata riportata un'alterazione della funzionalità del fegato, con casi molto rari di epatite.

Sistema nervoso – mal di testa, problemi di sonno o sogni insoliti, capogiro, scarso appetito, stanchezza, umore ingiustificatamente elevato, movimenti incontrollati, convulsioni, estrema irrequietezza, allucinazioni, comportamento incontrollato non abituale, stato confusionale, agitazione, ansia, nervosismo, incapacità a concentrarsi o a pensare in maniera appropriata, attacchi di panico; o pensieri di suicidio o di autolesionismo.

Sistema urogenitale e riproduttivo – difficoltà ad urinare, eccessiva frequenza nell'urinare, diminuzione delle capacità sessuali, erezioni prolungate, e anomala lattazione.

Apparato respiratorio – faringite, respiro affannoso. Raramente sono stati riportati problemi a livello polmonare (comprendenti processi infiammatori di istopatologia variabile e/o fibrosi).

Altri – perdita dei capelli, sbadiglio, visione offuscata, comparsa inspiegabile di lividi o di sanguinamento, sudorazione, vampate di calore, sensazione di capogiro quando si trova in posizione eretta, dolore a livello muscolare o articolare, ridotti livelli di sodio nel sangue.

E' probabile che la maggior parte di questi effetti indesiderati sparisca continuando il trattamento.

Inoltre nei Bambini e negli Adolescenti (8-18 anni) – la fluoxetina può rallentare la crescita e forse ritardare la maturazione sessuale.

PROZAC® soluzione orale contiene zucchero che può essere dannoso per i denti.

Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati si aggrava, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio illustrativo, informi il suo medico o il farmacista.

5. COME CONSERVARE PROZAC®

Tenere PROZAC® fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

- Non usi PROZAC® dopo la data di scadenza che è riportata sull'etichetta della confezione.
- Non conservare PROZAC® a temperatura superiore ai 25°C.
- I medicinali non devono essere gettati nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. ALTRE INFORMAZIONI

Cosa contiene PROZAC® 20 mg/5 ml soluzione orale

Il principio attivo è la fluoxetina cloridrato.

Gli eccipienti sono: acido benzoico, saccarosio, glicerina, aroma di menta (contenente 0,23% di alcool) e acqua depurata.

Descrizione dell'aspetto di PROZAC® e contenuto della confezione

<[Completare con i dati nazionali]>

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore

<[Vedere Allegato I – Completare con i dati nazionali]>

Questo medicinale è autorizzato negli Stati Membri dello Spazio Economico Europeo con le seguenti denominazioni:

Austria: Fluctine

Belgio, Francia, Irlanda, Italia, Lussemburgo, Paesi Bassi, Portogallo, Spagna, Regno Unito: Prozac

Germania: Fluctin

Grecia: Ladose

Svezia: Fontex

<[Vedere Allegato I – Completare con i dati nazionali]>

Questo foglio è stato approvato l'ultima volta il {MM/AAAA}

<[Completare con i dati nazionali]>

ALLEGATO IV

CONDIZIONI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Le autorità nazionali competenti, coordinate dallo Stato membro di riferimento (RMS), garantiscono che i titolari dell'AIC rispetteranno le seguenti condizioni:

1. Studi tossicologici:

Il titolare dell'AIC deve effettuare i seguenti studi e riferire i risultati all'RMS:

- Studio su ratti giovani per valutare le condizioni neuroendocrine dell'asse ipotalamo-ipofisogonadi durante la maturazione sessuale di giovani ratti CD maschi e femmine trattati con fluoxetina.
- Studio su ratti giovani per identificare lo sviluppo e la potenziale reversibilità di una tossicità testicolare (cioè valutazioni neuroendocrine e istopatologiche) in giovani ratti CD maschi trattati con fluoxetina.
- Studio su ratti giovani per identificare gli effetti su comportamenti emotivi specificati. In questo studio la fluoxetina verrebbe somministrata ai ratti CD dal 33° giorno al 62° giorno dopo la nascita con valutazione dei test del labirinto rialzato, del nuoto forzato e dell'inibizione della propulsione, una volta durante il trattamento e due mesi dopo la fine del trattamento stesso.

2. Valutazione clinica dell'effetto della fluoxetina sulla maturazione sessuale

- Studio prospettico controllato con placebo sponsorizzato dal NIMH: i titolari dell'AIC si sono impegnati a vagliare le possibilità di inserire la valutazione dell'effetto della fluoxetina sulla maturazione sessuale nei bambini di età compresa tra 8 e 12 anni nel protocollo sviluppato sotto l'egida dell'Istituto nazionale delle malattie mentali statunitense (*National Institute of Mental Health*, NIMH) oltre che di discutere con i ricercatori dello studio l'eventuale miglioramento del disegno dello studio stesso, estendendo la durata del follow-up e aumentando l'intervallo di età dei pazienti durante questo studio. I titolari dell'AIC si sono impegnati a fornire questo protocollo all'RMS appena ne entreranno in possesso.

I titolari dell'AIC si sono impegnati ad indagare maggiormente sulla possibilità di utilizzare i dati esistenti negli Stati membri per fornire informazioni utili sugli effetti della fluoxetina sulla maturazione sessuale.