

## Fluoxetina - N06AB03

Antidepressivo. Inibitore selettivo della ricaptazione della serotonina (SSRI). Ha un'emivita di 2-3 giorni, che in caso di trattamento prolungato può arrivare a 7 giorni; il suo metabolita attivo (norfluoxetina) ha un'emivita di 7-9 giorni. Disponibile in Italia dal 1995.

### Revisioni sistematiche

- Addis e Koren (2000): ricerca su Medline, Embase ed altre fonti pertinenti fino ad agosto 1996 degli studi, con o senza controlli, che si occupavano di malformazioni ed esposizione nel 1° trimestre a fluoxetina registrata prospettivamente, prima del verificarsi dell'esito. Tra i 31 articoli che trattavano di fluoxetina in gravidanza (compresi editoriali, revisioni, case report e studi retrospettivi) 4 (con controlli: Pastuszak et al 1993, Chambers et al 1996; senza controlli: Brunel et al 1994, McElhatton et al 1996) rispondevano ai criteri di inclusione per un totale di 7 difetti (2 DIV, DIA, ipospadia, stenosi intestinale, sinus dermico nasale, sinus dermico coccigeo) tra 367 esposti e ed una incidenza pesata di malformazioni del 2.6% (IC 95%:1.0-4.2%). La OR fornita dai due studi controllati era di: 1.3 (IC 95%: 0.5-3.6).

### Segnalazioni di casi

- Vendittelli et al (1995): 1 nato esposto nel 1° trimestre, con lipomeningocele. Segnala un caso simile non pubblicato.

### Studi di coorte senza controlli

- Wilton et al (1998) (non incluso nella revisione sistematica di Addis e Koren 2000 per mancanza dei controlli): 26 nati sani esposti, 1 nato con spina bifida e idrocefalo.
- Hendrick et al (2003): 138 esposizioni a SSRI (73 fluoxetina, 36 sertralina, 19 paroxetina, 7 citalopram e 3 fluvoxamina). 2 nati con difetti congeniti (m. Hirschsprung; cavum septi pellucidi) con un'incidenza dell' 1.4%. Maggiore percentuale di basso peso alla nascita (2.9%).

### Studi di coorte retrospettivi senza controlli

- Goldstein (1993), Goldstein et al (1997): registrazioni spontanee (compreso un RCT di minime dimensioni) presso la ditta produttrice Eli Lilly di gravidanze esposte nel 1° trimestre a fluoxetina e registrate prima del verificarsi degli esiti. Su 2072 registrate, 768 perse la follow up. Tra i 796 nati 24 nati con difetti congeniti (cardiovascolari 1; craniofacciali 2; gastrointestinali 4; genitourinari 6; difetti tubo neurale 3; altri difetti 4; sindromi cromosomiche 5) con un'incidenza del 3.5%, vs 3.5-5% della popolazione generale. È possibile una qualche sovrapposizione tra questa casistica e quella inclusa nella revisione sistematica citata sopra.

### Studi di coorte retrospettivi con controlli interni

- Rosa (1993), Michigan MSS: 109 esposti a fluoxetina nel 1° trimestre, 2 nati con difetti maggiori, 5 attesi: RR = 0.4 (IC 95%: 0.0-1.4).
- Simon et al (2002): 185 neonati esposti a SSRI (129 fluoxetina, 32 sertralina, 28 paroxetina) e 185 controlli. 12 nati esposti con difetti congeniti maggiori vs 9 tra i controlli (RR = 1.4; IC 95%:0.6-3.3); 18 nati esposti con difetti congeniti minori vs 16 tra i controlli (RR = 1.1; IC 95%:0.6-2.3. Non è specificata l'epoca di esposizione.

### Studi di coorte prospettivi con controlli esterni

- Ericson et al (1999): 533 esposizioni a SSRI (15 fluoxetina, 365 citalopram, 119 paroxetina, 34 sertralina). 21 nati con difetti congeniti esposti a SSRI vs 18.7 attesi (RR = 1.1; IC 95%:0.7-1.7).

**Effetti fetoneonatali:** per esposizione nell'ultima parte della gravidanza a farmaci inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina sono state descritte: sindrome d'astinenza caratterizzata da ittero, irritabilità, tremori, ipertono (Spencer 1993, Goldstein 1995, Kent et al 1995, Chambers et al 1996, Dahl et al 1997, Nijhuis et al 2001, Nordeng et al 2001, Costei et al 2002, Jaiswal et al 2003, Australian Adverse Drug Reactions Bulletin 2003, Sanz et al 2005); tachipnea transitoria, floppy sindrome (Hendrick et al 2003); aritmia cardiaca (Abebe-Campino et al 2002); aumento di abortività spontanea (Baum e Misri 1996); APGAR più basso alla nascita ed indici di sviluppo psicomotorio minori vs non esposti (Casper et al 2003). In nati esposti dopo il primo trimestre a fluoxetina è stato osservato un ARR per prematurità = 4.8 (IC 95%:1.1-20.8) (Chambers et al 1996) e difficoltà di adattamento neonatale: ARR = 8.7 (IC 95%: 2.9-26.6); non differenze nel QI vs esposti a triciclici e vs controlli non esposti (Nulman et al 1997); assenza di anomalie neuro-comportamentali a 4 e 6 anni (Mattson et al 1999).

**Scheda tecnica:** " Nonostante gli studi negli animali non abbiano dimostrato alcun effetto teratogeno o embriotossico selettivo, la sicurezza della fluoxetina nella donna in gravidanza non è stata stabilita; pertanto il prodotto non dovrebbe essere utilizzato durante la gravidanza se non nei casi in cui il potenziale beneficio superi il possibile rischio e comunque sotto il diretto controllo del medico."

**Conclusioni:** Sono disponibili in letteratura diversi studi sulle sostanze appartenenti alla classe terapeutica degli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina, in particolare per la fluoxetina, i cui risultati non suggeriscono un incremento di difetti congeniti. L'ipotesi di un modesto incremento di rischio per DTN non individuato tuttavia in alcuni studi non controllati, e non individuato negli studi controllati disponibili probabilmente per la scarsa potenza statistica, non può essere del tutto rifiutata e merita studi ulteriori. L'uso prolungato e/o in prossimità del parto può causare sindrome d'astinenza (ittero, irritabilità, tremori, ipertono).

## Bibliografia

- Abebe-Campino G, Offer D, Stahl B, Merlob P. Cardiac arrhythmia in a newborn infant associated with fluoxetine use during pregnancy. *Ann Pharmacother* 2002; 36:533-534.
- Addis A, Koren G. Safety of fluoxetine during first trimester of pregnancy: a meta-analytical review of epidemiological studies. *Psychol Med* 2000; 30:89-94.
- Australian Adverse Drug Reactions Bulletin. Maternal SSRI use and neonatal effects. August 2003. [www.tga.gov.au/adr/aadrb/aadr0308.htm](http://www.tga.gov.au/adr/aadrb/aadr0308.htm)
- Baum AL, Misri S. Selective serotonin-reuptake inhibitors in pregnancy and lactation. *Harv Rev Psychiatry* 1996; 4: 117-125.
- Casper RC, Fleisher BE, Lee-Ancajas JC, et al. Follow-up of children of depressed mothers exposed or not exposed to antidepressant drugs during pregnancy. *J Pediatr* 2003; 142: 402-408.
- Chambers CD, Johnson KA, Dick LM, et al. Birth outcomes in pregnant women taking fluoxetine. *N Engl J Med* 1996; 335: 1010-1015.
- Costei AM, Kozer E, Ho T et al. Perinatal outcome following third trimester exposure to paroxetine. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2002; 156: 1129-1132.
- Dahl ML, Olhager E, Ahlner J. Paroxetine withdrawal syndrome in a neonate. *Br J Psychiatry* 1997; 171: 391-392.
- Ericson A, Kallen B, Wiholm BE. Delivery outcome after the use of antidepressants in early pregnancy. *Eur J Clin Pharmacol* 1999; 55: 503-508.
- Goldstein DJ, Corbin LA, Sundell KL. Effects of first- trimester fluoxetine exposure on the newborn. *Obstet Gynecol* 1997; 89: 713-718.
- Goldstein DJ, Marvel DE. Psychotropic medications during pregnancy: risk to the fetus. *JAMA* 1993; 270: 2177.
- Goldstein DJ. Effects of third trimester Fluoxetine exposure on the newborn. *J Clin Psychopharmacol* 1995; 15: 417-420.
- Hendrick V, Smith LM, Suri R, Hwang S, Haynes D, Altshuler L Birth outcomes after prenatal exposure to antidepressant medication. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188: 812-815.
- Jaiswal S, Coombs RC, Isbister GK. Paroxetine withdrawal in a neonate with historical and laboratory confirmation. *Eur J Pediatr* 2003; 162: 723-724.
- Kent LS, Laidlaw JD. Suspected congenital sertraline dependence. *Br J Psychiatry* 1995; 167: 412-413.
- Mattson SN, Eastvold AD, Jones KL, Harris JA, Chambers CD. Neurobehavioral follow-up of children prenatally exposed to fluoxetine. *Teratology* 1999; 59: 376.
- Nijhuis IJ, Kok-Van Rooij GW, Bosschaart AN. Withdrawal reactions of a premature neonate after maternal use of paroxetine. *Arch Dis Child Fetal Neonatal* 2001; 84: 77.
- Nordeng H, Lindemann R, Perminov KV, Reikvam A. Neonatal withdrawal syndrome after in utero exposure to selective serotonin reuptake inhibitors. *Acta Paediatr* 2001; 90: 288-291.
- Nulman I, Rovet J, Stewart DE, et al. Neurodevelopment of children exposed in utero to antidepressant drugs. *N Engl J Med* 1997; 336: 258-262.
- Rosa FW. Michigan Medicaid Surveillance Study 1993; in Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. *Drugs in Pregnancy and Lactation*. Ed Williams & Wilkins 2002.

- Sanz EJ, De las Cuevas C, Kiuru A et al. Selective serotonin reuptake inhibitors in pregnant women and neonatal withdrawal syndrome: a database analysis. *Lancet* 2005; 365:482-487.
- Simon GE, Cunningham ML, Davis RL. Outcomes of prenatal antidepressant exposure. *Am J Psychiatry* 2002; 159: 2055-2061.
- Spencer MJ. Fluoxetine Hydrochloride (prozac) toxicity in a neonate. *Pediatrics* 1993;92: 721-722.
- Vendittelli F, Alain J, Nouaille Y, et al. A case of lipomeningocele reported with fluoxetine (and alprazolam, vitamins B1 and B6, heptaminol) prescribed during pregnancy. *Europ J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1995;58:85-86.
- Wilton LV, Pearce GL, Martin RM et al. The outcomes of pregnancy in women exposed to newly marketed drugs in general practice in England. *Br J Obstet Gyneacol* 1998; 105:882-889.

#### Aggiornamenti

20-1-2005

Sanz et al (2005)

Hendrick et al (2003)

Simon et al (2002)

Ericson et al (1999)