

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

XEREDIEN 20 mg compresse dispersibili
XEREDIEN 20 mg/5 ml soluzione orale

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

XEREDIEN 20 mg compresse dispersibili

Ogni compressa contiene :

Principio attivo :

fluoxetina cloridrato mg 22,36

pari a fluoxetina mg 20

Eccipienti: sorbitolo

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

XEREDIEN 20 mg/5 ml soluzione orale

5 ml di soluzione contengono:

Principio attivo :

fluoxetina cloridrato mg 22,36

pari a fluoxetina mg 20

Eccipienti: saccarosio, glicerina

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

3. FORME FARMACEUTICHE

Compresse dispersibili, Soluzione orale

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 *Indicazioni terapeutiche*

La fluoxetina è indicata nel trattamento della depressione, del disturbo ossessivo compulsivo e della bulimia nervosa.

4.2 *Posologia e modo di somministrazione*

Nel trattamento della depressione e del disturbo ossessivo compulsivo la dose raccomandata di fluoxetina è di 20 mg al giorno (1 compressa o 5 ml di soluzione orale), somministrata preferibilmente a colazione o a pranzo, anche durante il pasto.

Come per gli altri antidepressivi, l'effetto terapeutico completo può essere osservato 4 o più settimane dopo l'inizio del trattamento.

In alcuni casi, e se necessario, per ottenere l'effetto terapeutico il medico può aumentare la dose giornaliera fino ad un massimo di 80 mg. Se la dose giornaliera supera i 20 mg, si consiglia di somministrare XEREDIEN due volte al dì, a colazione ed a pranzo.

Nel trattamento della bulimia nervosa la dose raccomandata è di 60 mg al mattino in unica somministrazione per via orale (3 compresse o 15 ml di soluzione orale).

Poiché è spesso necessario continuare il trattamento per periodi prolungati dopo la remissione dell'episodio acuto, XEREDIEN può essere somministrato alle dosi più basse, idonee a mantenere il miglioramento.

Sintomi da sospensione osservati in seguito ad interruzione del trattamento

Si deve evitare un'interruzione brusca del trattamento. Quando si interrompe il trattamento con Xeredien la dose deve essere ridotta gradualmente in un periodo di almeno 1-2 settimane per ridurre il rischio di reazioni da sospensione (vedere sezione 4.4 "Avvertenze speciali e opportune precauzioni d'impiego" e sezione 4.8 "Effetti indesiderati").

Se si dovessero manifestare, a seguito della riduzione della dose o al momento della interruzione del trattamento, sintomi non tollerabili, si può prendere in considerazione

il ripristino della dose prescritta in precedenza. Successivamente il medico può continuare a ridurre la dose, ma in modo più graduale.

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

Xeredien non deve essere utilizzato per il trattamento di bambini e adolescenti al di sotto dei 18 anni di età.

Nei soggetti con ridotta funzionalità epatica o renale e negli anziani, nei soggetti con malattie intercorrenti o che stanno assumendo altri farmaci le dosi di fluoxetina devono essere opportunamente ridotte o l'intervallo fra le somministrazioni aumentato.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo 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 la sospensione di 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 raccomandata. Il trattamento con fluoxetina può essere iniziato il giorno seguente la sospensione del trattamento con un IMAO reversibile.

4.4 Avvertenze speciali e opportune precauzioni di impiego

Uso Pediatrico

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

Xeredien non deve essere utilizzato per il trattamento di bambini e adolescenti al di sotto dei 18 anni di età.

Comportamenti suicidari (tentativi di suicidio e ideazione suicidaria) e ostilità (essenzialmente aggressività, comportamento di opposizione e collera) sono stati osservati con maggiore frequenza negli studi clinici effettuati su bambini e adolescenti trattati con antidepressivi rispetto a quelli trattati con placebo. 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, non sono disponibili i dati sulla sicurezza a lungo termine per i bambini e gli adolescenti per quanto concerne la crescita, la maturazione e lo sviluppo cognitivo e comportamentale.

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.

Precauzioni

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

Mania: Gli antidepressivi devono essere usati con cautela nei pazienti con anamnesi di mania/ipomania. Come 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 di 20 mg al giorno, per es. un dosaggio a giorni alterni. Quando fu somministrata fluoxetina 20 mg al giorno per 2 mesi, i pazienti con grave insufficienza renale (GFR < 10 ml/min) che necessitavano della dialisi non mostrarono alcuna differenza nei livelli plasmatici di fluoxetina o norfluoxetina rispetto ai soggetti di controllo con normale funzionalità renale.

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

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

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

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

controllati fino ad avvenuto miglioramento. E' esperienza clinica generale che il rischio di suicidio può aumentare nelle prime fasi del processo di guarigione.

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

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

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

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

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

Il rischio di sintomi da sospensione può dipendere da parecchi fattori inclusi la durata e la dose della terapia e la velocità di riduzione della dose. Le reazioni più comunemente riportate sono capogiro, disturbi del sensorio (compresa la parestesia), disturbi del sonno (compreso insonnia e sogni vividi), astenia, agitazione o ansia, nausea e/o vomito, tremore e cefalea. Generalmente questi sintomi sono di intensità variabile da lieve a moderata, tuttavia in alcuni pazienti possono essere di intensità grave. Abitualmente questi sintomi si manifestano entro i primi giorni dall'interruzione del trattamento.

Avvertenze sugli eccipienti

Le compresse dispersibili contengono sorbitolo: ciascuna compressa fornisce 6,7 mg di sorbitolo. La presenza di sorbitolo nelle compresse dispersibili può causare disturbi gastrici e diarrea. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al fruttosio, non devono assumere questo medicinale.

La soluzione orale contiene saccarosio: quando il prodotto è assunto nel dosaggio raccomandato, ogni dose fornisce 3 g di saccarosio. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al fruttosio, da malassorbimento di glucosio- galattosio, o da insufficienza di sucralasi isomaltasi, non devono assumere questo medicinale.

La soluzione orale contiene glicerina: questa sostanza pericolosa ad alte dosi può causare mal di testa , disturbi gastrici e diarrea.

XEREDIEN 20 mg compresse dispersibili: deglutire senza masticare oppure sciogliere la compressa in acqua, diluendo a piacere.

XEREDIEN 20 mg/5 ml soluzione orale: 5 ml di soluzione equivalgono ad una compressa.

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

Studi di interazione sono stati effettuati solo negli adulti.

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

Inibitori della Monoamino Ossidasi: (vedere paragrafo 4.3 “Controindicazioni”).

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

Associazioni che richiedono precauzioni per il loro impiego:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

4.6 Gravidanza e allattamento

Gravidanza:

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

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

I dati epidemiologici evidenziano che l'uso di SSRI in gravidanza, soprattutto nella fase avanzata della gravidanza, può aumentare il rischio di ipertensione polmonare persistente nel neonato (PPHN). Il rischio osservato è stato di circa 5 casi ogni 1.000 gravidanze. Nella popolazione generale, si verificano da 1 a 2 casi di ipertensione polmonare persistente nel neonato ogni 1000 donne in gravidanza.

Inoltre, anche se la fluoxetina può essere usata durante la gravidanza, si deve prestare cautela, specialmente nelle ultime fasi di gravidanza o subito prima dell'inizio del travaglio di parto dal momento che sono stati segnalati i seguenti effetti nei neonati:

irritabilità, tremore, ipotonia, pianto persistente, difficoltà a succhiare o a dormire. Questi sintomi possono indicare sia effetti serotoninergici, sia una sindrome da astinenza. Il momento di insorgenza e la durata di questi sintomi possono essere correlati alla lunga emivita di fluoxetina (4-6 giorni) e del suo metabolita attivo, norfluoxetina (4-16 giorni).

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

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

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

4.7 Effetti sulla capacità di guidare e di usare macchinari

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

Patologie del sistema linfopoietico: Trombocitopenia (molto raro)

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

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

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

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

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

Disfemia (frequenza non nota).

Patologie dell'orecchio e del labirinto: tinnito (frequenza non nota)

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

Sistema urogenitale: Ritenzione urinaria ed alterata frequenza urinaria.

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

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

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

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

Fratture ossee: Studi epidemiologici, condotti prevalentemente in pazienti di 50 anni di età ed oltre, mostrano un aumentato rischio di fratture ossee in pazienti trattati con SSRI e antidepressivi triciclici (TCA). Il meccanismo che porta a questo rischio è sconosciuto.

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

paragrafo 4.2 "Posologia e modo di somministrazione" e paragrafo 4.4 "Avvertenze speciali e precauzioni di impiego").

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**

Gruppo farmacoterapeutico: N06AB03

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

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

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

E' stato ipotizzato che un'azione antagonista sui recettori muscarinici, istaminici e α_1 -adrenergici sia responsabile dei vari effetti anticolinergici e cardiovascolari degli antidepressivi triciclici classici. La fluoxetina si lega molto meno dei farmaci triciclici a questi e ad altri recettori di membrana.

5.2 **Proprietà farmacocinetiche**

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

Le preparazioni di fluoxetina in compresse dispersibili ed in soluzione per uso orale sono bioequivalenti.

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

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

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

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

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

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

La presenza di insufficienza epatica può ostacolare l'eliminazione della fluoxetina. Nei pazienti con insufficienza renale grave può verificarsi un ulteriore accumulo di fluoxetina o dei suoi metaboliti.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

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

Le DL₅₀ (mg/kg) per somministrazione acuta sono state:

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

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

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

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

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

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

Studi su animali adulti

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

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

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

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

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Compresse dispersibili:

Cellulosa microcristallina, saccarina sodica, mannitolo, sorbitolo, aroma di anice, aroma di menta, silice colloidale, amido di mais, sodio stearil fumarato, povidone .

Soluzione orale :

Acido benzoico, saccarosio, glicerina, aroma di menta, acqua depurata.

6.2. Incompatibilità

Non riferite.

6.3. Periodo di validità

XEREDIEN 20 mg compresse **dispersibili**: 3 anni

XEREDIEN 20 mg/5 ml soluzione orale : 2 anni

Il periodo di validità dopo prima apertura del flacone è 15 giorni

6.4. Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5. Natura e contenuto del contenitore

XEREDIEN 20 mg compresse **dispersibili**:

Confezione da 12 compresse

Confezione da 28 compresse

XEREDIEN 20 mg/5 ml soluzione orale :

1 flacone 60 ml

6.6. Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

VALEAS SPA - Via Vallisneri, 10 - 20133 Milano

8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

XEREDIEN 034974028 20 mg compresse dispersibili, 12 compresse

XEREDIEN 034974042 20 mg compresse dispersibili, 28 compresse

XEREDIEN 034974030 20 mg/5 ml soluzione orale, 1 flacone 60 ml

9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Settembre 2006

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Determinazione AIFA del 10/10/2012