

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DELLA SPECIALITA' MEDICINALE

DIESAN 20 mg capsule rigide

DIESAN 20 mg /5 ml soluzione orale-

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni unità posologica (una capsula rigida, 5 ml di soluzione orale) contiene :

Capsule rigide

Principio attivo

Fluoxetina cloridrato	mg 22,36
pari a Fluoxetina	mg 20,00

Soluzione orale :

Principio attivo

Fluoxetina cloridrato	mg 22,36
pari a Fluoxetina	mg 20,00

3. FORMA FARMACEUTICA

Capsule rigide e soluzione orale.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1. Indicazioni terapeutiche

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

4.2. Posologia e modo di somministrazione

Per somministrazione orale.

Episodi di depressione maggiore

Adulti ed anziani: La dose raccomandata equivale a 20 mg al giorno. Il dosaggio deve essere rivisto e aggiustato se necessario entro le prime 3 – 4 settimane dall'inizio della terapia ed in seguito come ritenuto clinicamente appropriato. Sebbene ai dosaggi più alti vi possa essere un potenziale aumento di effetti indesiderati, in alcuni pazienti, con insufficiente risposta terapeutica ai 20 mg, la dose può essere gradualmente aumentata fino ad un massimo di 60 mg (vedere 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 assicurarsi che siano liberi da sintomi.

Disturbo ossessivo-compulsivo

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

Se entro 10 settimane non si osserva un miglioramento, il trattamento con fluoxetina deve essere ripreso in esame. Se è stata ottenuta una buona risposta terapeutica, il trattamento può essere continuato ad un dosaggio adattato su base individuale. 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 e anziani: Si raccomanda una dose di 60 mg/die. Nella bulimia nervosa non è stata dimostrata una efficacia nel lungo termine (oltre i 3 mesi).

Adulti

Tutte le indicazioni

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

La 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 formulazioni liquide sono bioequivalenti.

Bambini e adolescenti a partire dagli 8 anni di età (episodio depressivo maggiore da moderato a grave):

Il trattamento deve essere iniziato e monitorato sotto la supervisione di uno specialista. La dose iniziale è di 10 mg/die pari a 2,5 ml della formulazione liquida di Diesan. Variazioni del dosaggio devono essere effettuate con attenzione su ogni singolo individuo, per mantenere il paziente alla più bassa dose efficace.

Dopo una o due settimane la dose può essere aumentata a 20 mg/die. 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).

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

Pazienti anziani

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

Una dose più bassa o meno frequente (per es. 20 mg a giorni alterni) deve essere presa in considerazione nei pazienti con insufficienza epatica (vedere paragrafo 5.2), o nei pazienti in cui vi è la possibilità di un'interazione con Diesan (vedere paragrafo 4.5).

Sintomi da sospensione osservati all'interruzione del trattamento con Diesan:

Il trattamento non deve essere sospeso bruscamente. Quando si interrompe il trattamento con Diesan 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 e 4.8). 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. Dopodiché il medico curante continuerà a diminuire il dosaggio ma più lentamente.

4.3. Controindicazioni

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

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

E' controindicata l'associazione di fluoxetina e metoprololo somministrato nell'insufficienza cardiaca (vedere paragrafo 4.5).

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, mioclono, instabilità autonoma con possibili rapide fluttuazioni delle funzioni vitali, cambiamenti dello stato mentale che includono confusione, irritabilità ed estrema agitazione che può portare a delirio e 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 d'impiego

Popolazione pediatrica - Bambini ed adolescenti di età inferiore ai 18 anni

Comportamenti suicidari (tentativi di suicidio e ideazione suicidaria) ed ostilità (per lo più aggressività, comportamento di opposizione e collera) sono stati osservati più frequentemente in studi clinici su bambini ed adolescenti trattati con gli antidepressivi rispetto a quelli trattati con placebo.

Diesan 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. Se, per ragioni cliniche, si decide ugualmente di iniziare il trattamento, il paziente deve essere attentamente monitorato al fine di individuare 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 è stata osservata una riduzione dell'altezza ed un aumento di peso (vedere paragrafo 5.1). Non è stato stabilito se c'è un effetto sul conseguimento dell'altezza normale dell'adulto. Non può essere esclusa la possibilità di un ritardo nella pubertà (vedere paragrafi 5.3 e 4.8). La crescita e lo sviluppo puberale (altezza, peso e stadiazione secondo TANNER) devono pertanto essere monitorate durante e dopo il trattamento con fluoxetina. Se entrambi risultano rallentati, deve essere richiesta una valutazione pediatrica.

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

Attacchi epilettici

Gli attacchi epilettici rappresentano un rischio potenziale con i farmaci antidepressivi. La fluoxetina, come gli altri antidepressivi, deve essere pertanto introdotta con prudenza nei pazienti con una storia di crisi epilettiche. Il trattamento deve essere sospeso nei pazienti che sviluppano crisi epilettiche oppure nei casi in cui si verifica un aumento della loro frequenza. Si deve evitare un trattamento con fluoxetina nei pazienti con epilessia/disturbi epilettici instabili e si deve monitorare attentamente l'uso di questo farmaco nei pazienti con epilessia controllata (vedere paragrafo 4.5).

Terapia elettro-convulsiva (TEC)

In pazienti trattati con fluoxetina che ricevono un trattamento con TEC, ci sono state rare segnalazioni di convulsioni prolungate, per cui si consiglia cautela.

Mania

Si consiglia prudenza nell'uso degli antidepressivi in pazienti con un'anamnesi maniacale/ipomaniacale.

Fluoxetina, come tutti gli antidepressivi, deve essere sospesa in qualunque paziente che stia entrando in una fase maniacale.

Funzione epatica/renale

La fluoxetina è ampiamente metabolizzata dal fegato ed eliminata dai reni. Nei pazienti con disfunzione epatica significativa è raccomandata una dose più bassa, per es. un dosaggio a giorni alterni. Quando fluoxetina è stata somministrata alla dose di 20 mg al giorno per 2 mesi, i pazienti con grave insufficienza renale (GFR < 10 ml/min) che necessitavano della dialisi non hanno mostrato alcuna differenza nei livelli plasmatici di fluoxetina o norfluoxetina rispetto ai soggetti di controllo con normale funzionalità renale.

Tamoxifene

La fluoxetina, un potente inibitore del CYP2D6, può determinare una riduzione delle concentrazioni di endoxifene, uno dei metaboliti più importanti del tamoxifene. Pertanto, è opportuno che la fluoxetina non venga somministrata, per quanto possibile, durante il trattamento con tamoxifene (vedere paragrafo 4.5)

Effetti cardiovascolari

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

La fluoxetina deve essere usata con cautela nei pazienti con patologie come la sindrome congenita del QT lungo, una storia familiare di prolungamento del tratto QT o di altre condizioni cliniche che predispongano alle aritmie (ad esempio, ipopotassiemia, ipomagnesiemia, bradicardia, infarto miocardico acuto o insufficienza cardiaca scompensata) o in caso di aumentata esposizione alla fluoxetina (ad esempio, compromissione epatica).

Se si trattano pazienti con patologia cardiaca stabile, si deve considerare di effettuare un controllo ECG prima di iniziare il trattamento.

Se in corso di trattamento con fluoxetina si manifestano i segni di un'aritmia cardiaca, il trattamento deve essere sospeso e deve essere eseguito un ECG.

Perdita di peso

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

Diabete

In 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 la sospensione del farmaco. Può rendersi necessaria una regolazione dell'insulina e/o dell'ipoglicemico orale.

Suicidio/pensieri suicidari o peggioramento clinico

La depressione è associata ad un aumentato rischio di ideazione suicidaria, autolesionismo e suicidio (eventi correlati al suicidio). Tale rischio persiste fino a che si verifichi una remissione significativa. Poiché possono non verificarsi miglioramenti durante le prime settimane di trattamento o in quelle immediatamente successive, i pazienti devono essere attentamente controllati fino ad avvenuto miglioramento.

E' esperienza clinica generale che il rischio di suicidio possa aumentare nelle fasi precoci di miglioramento. Altre patologie psichiatriche per le quali Diansan è prescritto possono anche essere associate ad un aumentato rischio di comportamento suicidario. Inoltre, queste patologie possono essere associate al disturbo depressivo maggiore. Quando si trattano pazienti con altri disturbi psichiatrici si devono pertanto osservare le stesse precauzioni seguite durante il trattamento di pazienti con disturbo depressivo maggiore.

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

La terapia farmacologica con antidepressivi deve essere sempre associata ad una stretta sorveglianza dei pazienti, in particolare di quelli ad alto rischio, specialmente nelle fasi iniziali del trattamento e dopo cambiamenti di dose.

I pazienti (o chi si prende cura di loro) devono essere avvertiti della necessità di monitorare e di riportare immediatamente al proprio medico curante qualsiasi peggioramento del quadro clinico, l'insorgenza di comportamento o pensieri suicidari o di cambiamenti comportamentali.

Acatisia/agitazione psicomotoria

L'uso di fluoxetina è stato associato allo sviluppo di acatisia, caratterizzata da una sensazione interna di irrequietezza e di agitazione psicomotoria quale l'impossibilità di sedere o stare immobile, generalmente associate ad un malessere soggettivo.

Ciò è più probabile che accada entro le prime settimane di trattamento. In pazienti che presentano tali sintomi, l'aumento del dosaggio può essere dannoso.

Sintomi riscontrati alla sospensione del trattamento con SSRI

I sintomi da sospensione osservati quando il trattamento è interrotto sono comuni, in particolare in caso di brusca interruzione (vedi paragrafo 4.8). Negli studi clinici gli eventi avversi osservati alla sospensione del trattamento si sono manifestati 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 sono stati di natura grave.

Il rischio di comparsa di sintomi da sospensione può dipendere da diversi fattori, compresi la durata della terapia, il dosaggio e il tasso di riduzione della dose. Le reazioni più comunemente riportate sono capogiri, disturbi del sensorio (compresa parestesia), disturbi del sonno (compresi insonnia e sogni vividi), astenia, agitazione o ansia, nausea e/o vomito, tremore, cefalea. Generalmente, l'intensità di tali sintomi è da lieve a moderata, tuttavia in alcuni pazienti può essere grave. In genere compaiono entro i primi giorni dalla sospensione del trattamento. Generalmente tali sintomi sono auto-limitanti, e di solito si risolvono entro due settimane, sebbene in alcuni individui possono durare più a lungo (2-3 mesi o più). Si consiglia, pertanto, di ridurre gradualmente la dose di Diesan quando si sospende il trattamento, nell'arco di almeno una fino a due settimane, in base alle necessità del paziente (vedere *Sintomi da sospensione osservati in seguito ad interruzione del trattamento, paragrafo 4.2*).

Emorragia

Con l'impiego di SSRI sono state riportate manifestazioni di sanguinamento a livello cutaneo come l'ecchimosi e la porpora. Durante il trattamento con fluoxetina l'ecchimosi è stata riportata come un evento non frequente. Altre manifestazioni emorragiche (per es. emorragie ginecologiche, sanguinamenti a carico del tratto gastrointestinale ed altri sanguinamenti a livello cutaneo o mucoso) sono state riportate raramente. Nei pazienti che assumono SSRI si consiglia cautela, specialmente durante l'uso contemporaneo con anticoagulanti orali, farmaci noti per influenzare la funzione piastrinica (per es. gli antipsicotici atipici come la clozapina, le fenotiazine, la maggior parte degli antidepressivi triciclici, l'aspirina, i FANS) o altri farmaci che possono aumentare il rischio di sanguinamento, così come nei pazienti con anamnesi positiva per manifestazioni patologiche caratterizzate da sanguinamento (vedere paragrafo 4.5).

Midriasi

In associazione all'uso di fluoxetina è stata riportata midriasi; pertanto, si deve usare cautela nella prescrizione di fluoxetina a pazienti con aumentata pressione intraoculare o nei pazienti a rischio di glaucoma acuto ad angolo chiuso.

Sindrome serotoninergica o eventi simili alla sindrome maligna da neurolettici:

In rare occasioni lo sviluppo di una sindrome serotoninergica o di eventi simili alla sindrome maligna da neurolettici sono stati riportati in associazione al trattamento con fluoxetina, particolarmente quando la fluoxetina viene somministrata in combinazione con altri farmaci serotoninergici (fra gli altri L-triptofano) e/o neurolettici (vedere paragrafo 4.5). Poiché queste sindromi possono dare luogo a condizioni potenzialmente pericolose per la vita del paziente, se si verificano tali eventi (caratterizzati da raggruppamenti di sintomi quali ipertermia, rigidità, mioclono, instabilità del sistema nervoso autonomo con possibili fluttuazioni rapide dei segni vitali, modificazioni dello stato mentale che comprendono stato confusionale, irritabilità ed agitazione estrema fino al delirio ed al coma) deve essere sospeso il trattamento con fluoxetina e deve essere iniziato un trattamento sintomatico di supporto.

Inibitori della Monoamino ossidasi non selettivi, irreversibili (ad es. iproniazide)

Casi di reazioni gravi e talvolta letali sono stati riportati in pazienti che assumevano un SSRI in associazione con un inibitore della monoamino ossidasi (IMAO) non selettivo, irreversibile. Questi casi si sono presentati con caratteristiche simili alla sindrome serotoninergica (che può assomigliare (o essere diagnosticata) come sindrome maligna da neurolettici). La ciproptadina o il dantrolene possono essere di beneficio ai pazienti che presentano tali reazioni. I sintomi di un'interazione farmacologica con un IMAO

comprendono: ipertermia, rigidità, mioclono, instabilità del sistema nervoso autonomo con possibili fluttuazioni rapide dei segni vitali, modificazioni dello stato mentale che comprendono stato confusionale, irritabilità ed agitazione estrema fino al delirio ed al coma. Pertanto, la fluoxetina è controindicata in associazione con un IMAO non selettivo irreversibile (vedere paragrafo 4.3). A causa dell'effetto di due settimane di quest'ultima, il trattamento con fluoxetina deve essere iniziato solo 2 settimane dall'interruzione di un IMAO irreversibile non selettivo. Allo stesso modo, devono trascorrere almeno 5 settimane dopo la sospensione del trattamento con fluoxetina prima dell'inizio della terapia con un IMAO irreversibile, non selettivo.

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, sono stati riportati casi di comparsa della sindrome serotoninergica o di eventi simili alla sindrome maligna da neurolettici 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 tali sindromi possono comportare condizioni di potenziale pericolo di vita per il paziente, si deve interrompere il trattamento con fluoxetina in caso di comparsa di tali eventi (caratterizzati da un insieme di sintomi quali ipertermia, rigidità, mioclono, instabilità del sistema autonomo con possibile rapida fluttuazione dei segni vitali, cambiamenti dello stato mentale compresi confusione, irritabilità, agitazione estrema che evolve fino al delirio e al coma), e deve essere iniziato un trattamento sintomatico di supporto.

Disfunzione sessuale

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

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

Sono stati condotti studi di interazione solo con gli adulti.

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

Associazioni controindicate

Inibitori della Monoamino ossidasi non selettivi, irreversibili (ad es. iproniazide): Casi di reazioni gravi e talvolta letali sono stati riportati in pazienti che assumevano un SSRI in associazione con un inibitore della monoamino ossidasi (IMAO) non selettivo, irreversibile.

Questi casi si sono presentati con caratteristiche simili alla sindrome serotoninergica (che può assomigliare (o essere diagnosticata) come sindrome maligna da neurolettici).

La ciproptadina o il dantrolene possono essere di beneficio ai pazienti che presentano tali reazioni. I sintomi di un'interazione farmacologica con un IMAO comprendono:

ipertermia, rigidità, mioclono, instabilità del sistema nervoso autonomo con possibili fluttuazioni rapide dei segni vitali, modificazioni dello stato mentale che comprendono stato confusionale, irritabilità ed agitazione estrema fino al delirio ed al coma.

Pertanto, la fluoxetina è controindicata in associazione con un IMAO non selettivo irreversibile (vedere paragrafo 4.3). A causa dell'effetto di due settimane di quest'ultima, il trattamento con fluoxetina deve essere iniziato solo 2 settimane dall'interruzione di un IMAO irreversibile non selettivo. Allo stesso modo, devono trascorrere almeno 5 settimane dopo la sospensione del trattamento con fluoxetina prima dell'inizio della terapia con un IMAO irreversibile, non selettivo.

Metoprololo impiegato nell'insufficienza cardiaca: E' possibile un aumento del rischio di eventi avversi dovuti a metoprololo, tra cui eccessiva bradicardia, a causa di una inibizione del suo metabolismo da parte della fluoxetina (vedere paragrafo 4.3)

Associazioni non raccomandate

Tamoxifene: In letteratura è stata riportata un'interazione farmacocinetica tra gli inibitori del CYP2D6 ed il tamoxifene, che evidenzia una riduzione del 65–75% dei livelli plasmatici di uno dei metaboliti più attivi del tamoxifene, cioè l'endoxifene. In alcuni studi, con l'uso concomitante di taluni antidepressivi SSRI, è stata osservata una riduzione dell'efficacia del tamoxifene. Poiché non è possibile escludere una riduzione dell'effetto del tamoxifene, la somministrazione concomitante di potenti inibitori del CYP2D6 (inclusa la fluoxetina) deve essere evitata, quando possibile (vedere paragrafo 4.4).

Alcol: Nei tests abituali, la fluoxetina non ha determinato un aumento dei livelli di alcolemia né ha potenziato gli effetti dell'alcol. Tuttavia, l'associazione del trattamento con SSRI ed alcol non è consigliabile.

IMAO-A compresi linezolid e metiltioninio cloruro (blu di metilene): Rischio di sindrome serotoninergica, incluse diarrea, tachicardia, sudore, tremori, confusione o coma. Se non è possibile evitare l'associazione di fluoxetina e questi principi attivi deve essere eseguito un attento monitoraggio clinico e il trattamento con i farmaci concomitanti deve essere iniziato alla minima dose raccomandata (vedere paragrafo 4.4).

Mechitazina: E' possibile un aumento del rischio che si manifestino eventi avversi dovuti alla mechitazina (ad esempio un prolungamento dell'intervallo QT) a causa di un'inibizione del suo metabolismo da parte della fluoxetina.

Associazioni che richiedono attenzione

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 (litio, tramadolo, triptani, triptofano, selegilina (IMAO-B). Erba di San Giovanni (Hypericum perforatum)): Ci sono state segnalazioni di lieve sindrome serotoninergica quando gli SSRI sono stati somministrati con farmaci aventi a loro volta un effetto serotoninergico. Pertanto, l'impiego contemporaneo di fluoxetina con questi farmaci

deve essere effettuato con cautela, con un monitoraggio clinico più mirato e frequente (vedere paragrafo 4.4). L'associazione con triptani aggiunge un ulteriore rischio di vasocostrizione coronarica ed ipertensione.

Prolungamento dell'intervallo QT: Non sono stati condotti studi di farmacocinetica e farmacodinamica sull'associazione tra fluoxetina e altri medicinali che prolungano l'intervallo QT. Non può essere escluso un effetto additivo di fluoxetina con tali medicinali. Di conseguenza la co-somministrazione di fluoxetina con medicinali che prolungano l'intervallo QT, quali antiaritmici di classe IA e III, antipsicotici (come derivati fenotiazinici, pimozide, aloperidolo), antidepressivi triciclici, alcuni agenti antimicrobici (come sparfloxacin, moxifloxacin, eritromicina IV, pentamidina), trattamenti antimalarici, in particolare alofantrina, alcuni antistaminici (astemizolo, mizolastina) deve avvenire con cautela (vedere paragrafo 4.4, 4.8 e 4.9.)

Terapia elettro-convulsiva (TEC): In pazienti trattati con fluoxetina che ricevono un trattamento con TEC, ci sono state rare segnalazioni di convulsioni prolungate, per cui si consiglia cautela.

Farmaci che influenzano l'emostasi (anticoagulanti orali, qualunque sia il loro meccanismo, antiaggreganti piastrinici tra cui l'aspirina e i FANS): Rischio di aumentato sanguinamento. Deve essere eseguito un monitoraggio clinico ed un monitoraggio più frequente dell'INR con anticoagulanti orali.

Può essere opportuno un aggiustamento posologico in corso di trattamento con fluoxetina e dopo la sua conclusione (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).

A seguito della somministrazione contemporanea di fluoxetina ed anticoagulanti orali sono stati osservati infrequentemente effetti anti-coagulanti 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*).

Ciproptadina: Vi sono segnalazioni isolate di ridotta attività antidepressiva della fluoxetina quando impiegata in combinazione con ciproptadina.

Farmaci che inducono iponatremia: L'iponatremia è un effetto indesiderato della fluoxetina. La co-somministrazione con altri farmaci associati all'iponatremia (es. diuretici, desmopressina, carbamazepina e oxcarbazepina) può portare ad un aumento del rischio. (vedere paragrafo 4.8)

Farmaci che abbassano la soglia convulsiva: Le convulsioni sono un effetto indesiderato della fluoxetina. L'uso combinato con altri agenti che possono abbassare la soglia convulsiva (ad esempio, antidepressivi triciclici, altri SSRI, fenotiazine, butirrofenoni, meflochina, cloroquina, bupropione, tramadolo) possono portare a un aumento del rischio.

Altri farmaci metabolizzati dal CYP2D6: la fluoxetina è un potente inibitore del CYP2D6, per cui una concomitante terapia con farmaci ugualmente metabolizzati da questo sistema enzimatico può portare ad interazioni farmacologiche. In particolare quelli che hanno un indice terapeutico ristretto (così come flecainide, propafenone e nebivololo), e quelli che sono titolati, ma anche con atomoxetina, carbamazepina, antidepressivi triciclici e risperidone. La terapia con questi 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.

4.6. Fertilità, gravidanza ed allattamento

Gravidanza

Alcuni studi epidemiologici suggeriscono un aumento del rischio di difetti cardiovascolari associati all'uso di fluoxetina durante il primo trimestre.

Il meccanismo è sconosciuto. Complessivamente i dati indicano che il rischio di avere un figlio con un difetto cardiovascolare a seguito di esposizione della madre alla fluoxetina si colloca nell'ambito del 2/100 rispetto ad una percentuale attesa per questi difetti di circa 1/100 nella popolazione generale.

Dati epidemiologici indicano che l'uso di farmaci SSRI durante la gravidanza, in particolare nell'ultimo periodo della gravidanza, possa aumentare il rischio di ipertensione polmonare persistente del neonato (PPHN). Il rischio osservato è stato di circa 5 casi su 1.000 gravidanze. Nella popolazione generale si rilevano da 1 a 2 casi di PPHN ogni 1.000 gravidanze.

Inoltre, anche se la fluoxetina può essere usata durante la gravidanza, si deve prestare cautela, specialmente durante la fine della gravidanza o subito prima dell'inizio del travaglio dal momento che sono stati segnalati i seguenti effetti nei neonati: Irritabilità, tremori, ipotonia, pianto persistente e difficoltà di suzione o difficoltà 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 la fluoxetina può influire sulla qualità dello sperma (vedere paragrafo 5.3). Nell'uomo, segnalazioni provenienti da pazienti trattati con SSRI hanno dimostrato che l'effetto sulla qualità dello sperma è reversibile. Finora non è stato osservato impatto sulla fertilità nell'uomo.

4.7. Effetti sulla capacità di guidare e di usare macchinari

Diesan non ha effetti, se non minimi, sulla capacità di guidare veicoli 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

(a) Sintesi del profilo di sicurezza

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

d'intensità e frequenza col proseguo del trattamento e non portano normalmente alla sospensione della terapia.

b) Tabella delle reazioni avverse

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

Le seguenti frequenze sono state calcolate sulla base di studi clinici su pazienti adulti (n=9297) e di segnalazioni spontanee.

Stima della frequenza: molto comune ($\geq 1/10$), comune (da $\geq 1/100$ a $< 1/10$), non comune (da $\geq 1/1000$ a $< 1/100$), raro (da $\geq 1/10000$ a $< 1/1000$).

Molto comune	Comune	Non comune	Raro
<i>Patologie del sistema emolinfopoietico</i>			
			Trombocitopenia Neutropenia Leucopenia
<i>Disturbi del Sistema immunitario</i>			
			Reazione anafilattica Malattia da siero
<i>Patologie endocrine</i>			
			Inappropriata secrezione dell'ormone antidiuretico
<i>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</i>			
	Diminuzione dell'appetito ¹		Iponatriemia
<i>Disturbi psichiatrici</i>			
Insonnia ²	Ansia Nervosismo Irrequietezza Tensione Diminuzione della libido ³ Disturbi del sonno Sogni anomali ⁴	Depersonalizzazione Umore "alto" Umore euforico, Pensieri anomali Orgasmo anomalo ⁵ Bruxismo Pensieri e comportamento suicidario ⁶	Ipomania Mania Allucinazioni Agitazione Attacchi di panico Confusione Disfemia Aggressività
<i>Patologie del Sistema nervoso</i>			

cefalea	Disturbo dell'attenzione Capogiri Disgeusia Letargia Sonnolenza ⁷ Tremori	Iperattività psicomotoria Discinesia Atassia Disturbo dell'equilibrio Mioclono Compromissione della memoria	Convulsioni Acatisia Sindrome buccoglossale Sindrome serotoninergica
<i>Patologie dell'occhio</i>			
	Visione offuscata	Midriasi	
<i>Patologie dell'orecchio e del labirinto</i>			
		Tinnito	
<i>Patologie cardiache</i>			
	Palpitazioni		Aritmia ventricolare incluse torsioni di punta Prolungamento del tratto QT evidenziato tramite elettrocardiogramma
<i>Patologie vascolari</i>			
	Arrossamento ⁸	Ipotensione	Vasculite Vasodilatazione
<i>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</i>			
	Sbadiglio	Dispnea Epistassi	Faringite Eventi polmonari (processi infiammatori di istopatologia variabile e/o fibrosi) ⁹
<i>Patologie gastrointestinali</i>			
Diarrea Nausea	Vomito Dispepsia Bocca secca	Disfagia Emorragia gastrointestinale ¹⁰	Dolore esofageo
<i>Patologie epato-biliari</i>			
			Epatite idiosincrasica
<i>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</i>			

	Eruzione cutanea ¹¹ Orticaria, prurito Iperidrosi	Alopecia Aumentata tendenza alla formazione di lividi Sudore freddo	Angioedema Ecchimosi Reazione di fotosensibilità Porpora Eritema multiforme Sindrome di Stevens Johnson Necrolisi Epidermica Tossica (Sindrome di Lyell)
<i>Patologie del Sistema muscolo scheletrico e del tessuto connettivo</i>			
	Artralgia	Spasmi muscolari	Mialgia
<i>Patologie renali e urinarie</i>			
	Minzione frequente ¹²	Disuria	Ritenzione urinaria Disturbo della minzione
<i>Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella</i>			
	Sanguinamento ginecologico ¹³ Disfunzione erettile Disturbi dell'eiaculazione ¹⁴	Disfunzione sessuale	Galattorea Iperprolattinemia Priapismo
<i>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</i>			
Affaticamento ¹⁵	Stato di agitazione, brividi	Malessere Sensazione di anormalità Sensazione di freddo Sensazione di caldo	Emorragia a carico delle mucose
<i>Esami diagnostici</i>			
	Diminuzione di peso		Aumento dei livelli di transaminasi Aumento della gammaglutamiltransferasi

¹ inclusa anoressia

² inclusi risvegli mattutini precoci, insonnia iniziale, insonnia centrale

³ inclusa perdita della libido

⁴ inclusi incubi

⁵ inclusa anorgasmia

⁶ inclusi casi di suicidio, depressione auto-distruttiva, autolesionismo intenzionale, ideazione autolesiva, comportamento suicidario, ideazione suicidaria, tentativi di suicidio, pensieri

morbosi, comportamento autolesivo. Questi sintomi possono anche essere dovuti alla malattia sottostante.

⁷ incluse ipersonnia, sedazione

⁸ incluse vampate di calore

⁹ incluse atelettasia, malattia polmonare interstiziale, polmonite

¹⁰ inclusi per lo più sanguinamento gengivale, ematemesi, ematochezia, emorragia rettale, diarrea emorragica, melena, e ulcera gastrica sanguinante.

¹¹ inclusi eritema, rash esfoliativo, rash da calore, rash, rash eritematoso, rash follicolare, rash generalizzato, rash maculare, rash maculopapulare, rash morbilliforme, rash papulare, rash pruriginoso, rash vescicolare, rash eritematoso ombelicale

¹² inclusa pollachiuria

¹³ incluse emorragia a livello della cervice uterina, disfunzione uterina, sanguinamento uterino, emorragia genitale, menometrorragia, menorragia, metrorragia, polimenorrea, emorragia postmenopausale, emorragia uterina, emorragia vaginale

¹⁴ incluse mancata eiaculazione, disfunzione dell'eiaculazione, eiaculazione precoce, eiaculazione ritardata, eiaculazione retrograda

¹⁵ inclusa astenia

c) Descrizione delle reazioni avverse selezionate

Suicidio/pensieri suicidari o peggioramento clinico: Durante la terapia con fluoxetina o subito dopo la conclusione del trattamento sono stati segnalati casi di ideazione e comportamento suicidario (vedi paragrafo 4.4).

Fratture ossee: Studi epidemiologici, condotti principalmente su pazienti di 50 anni o più anziani, mostrano un aumento del rischio di fratture ossee nei pazienti trattati con SSRI e TCAs. Il meccanismo che determina questo rischio non è noto.

Sintomi da sospensione osservati in seguito ad interruzione del trattamento con fluoxetina: L'interruzione del trattamento con fluoxetina porta in genere a sintomi da sospensione. Le reazioni più comunemente riportate sono capogiri, disturbi del sensorio (compresa parestesia), disturbi del sonno (compresi insonnia e sogni vividi), astenia, agitazione o ansia, nausea e/o vomito, tremore, cefalea.

Generalmente tali eventi sono da lievi a moderati ed auto-limitanti, tuttavia in alcuni pazienti possono essere gravi e/o prolungati (vedere paragrafo 4.4.). Si consiglia pertanto che, se non è più richiesto il trattamento con Diesan, vi sia una graduale interruzione, condotta tramite un decremento graduale della dose (vedere sezione 4.2 e 4.4).

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

Reazioni avverse, osservate specificamente o con una frequenza diversa in questa popolazione, vengono descritte di seguito. Le frequenze per questi eventi si basano sulle esposizioni di pazienti pediatrici durante studi clinici (n = 610).

In studi clinici pediatrici sono stati osservati più frequentemente comportamenti correlati al suicidio (tentativi di suicidio e pensieri suicidari) ed ostilità (sono stati segnalati i seguenti eventi: rabbia, irritabilità, aggressività, agitazione, sindrome da attivazione), reazioni maniacali, incluse mania e ipomania (senza precedenti episodi riportati in questi pazienti) ed epistassi, sono state comunemente segnalate e sono state osservate più frequentemente tra i bambini e gli adolescenti trattati con antidepressivi rispetto a quelli trattati con placebo.

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

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

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

Segnalazione di sospette reazioni avverse

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale.

Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili

4.9. Sovradosaggio

Sintomi

Casi di sovradosaggio dovuti a fluoxetina da sola hanno generalmente un decorso lieve. Sintomi di sovradosaggio comprendono nausea, vomito, convulsioni, disfunzione cardiovascolare variabile dall'aritmia asintomatica (compresi ritmo nodale e aritmie ventricolari) o alterazioni dell'ECG indicative di un prolungamento dell'intervallo QTc fino all'arresto cardiaco (inclusi casi molto rari di torsioni di punta), disfunzione polmonare e segni di una condizione alterata del SNC variabili dall'eccitazione al coma. Esito fatale attribuito a sovradosaggio di fluoxetina da sola è stato estremamente raro.

Trattamento

Si raccomanda il monitoraggio cardiaco e dei segni vitali oltre alle normali misure sintomatiche e di supporto.

Un antidoto specifico non è conosciuto.

E' improbabile che diuresi forzata, dialisi, emoperfusione e trasfusione di sangue possano risultare utili.

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: antidepressivi – inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina.

Codice ATC: N06AB03.

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

La fluoxetina è una (\pm)-N-metil-3-fenil-3-[(α,α,α -trifluoro-p-tolil)-ossi]-propilamina cloridrato a struttura non tricyclica 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 tricyclici classici. La fluoxetina si lega molto meno dei farmaci tricyclici 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 capsule, compresse solubili 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:

	<i>Via orale</i>	<i>Via endovenosa</i>
<i>Fluoxetina</i>		
Topo	248,3 ± 13,7	44,8 ± 1,5
Ratto	468,6 ± 33,1	34,8 ± 1,3
Gatto	> 50	-
Cane	> 100	-
<i>Norfluoxetina</i>		
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 risultata teratogena e non ha prodotto effetti sulla crescita, lo sviluppo e la riproduzione della prole.

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

Topi maschi trattati per 3 mesi con assunzione giornaliera nella dieta di una dose di circa 31 mg/kg hanno mostrato una diminuzione del peso dei testicoli ed una ipospermatogenesi.

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

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1. Lista degli eccipienti

- **Capsule rigide** : amido di mais, lattosio, magnesio stearato, sodio lauril solfato.
Costituenti della capsula : ossido di ferro giallo (E 172), biossido di titanio (E 171), gelatina.
- **Soluzione orale**: acido benzoico, sorbitolo sol. 70%, glicerina, aroma di menta, acqua depurata.

6.2. Incompatibilità

Non pertinente.

6.3. Periodo di validità

- **Capsule** : Anni 3.
- **Soluzione:** Anni 2.

6.4. Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare a temperatura non superiore a 25°C.

6.5. Natura e contenuto del contenitore

Blister di PVC/alluminio per le capsule.

12 capsule da mg 20

28 capsule da mg 20

Flacone di vetro ambra con tappo in plastica a vite per la soluzione.

1 flacone contenente ml 60 di soluzione mg 20/5 ml.

6.6. Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Per capsule rigide nessuna particolare.

La soluzione deve essere prelevata utilizzando la siringa per la somministrazione orale inserita nella confezione: aspirare 5 ml di soluzione del flacone tirando sino a fine corsa l'apposito pistone.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
LABORATORIO FARMACEUTICO C.T. S.r.l. - Via Dante Alighieri, 71 - SANREMO -

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- 12 Capsule rigide mg 20 - A.I.C. n. 033162 013
- 28 Capsule rigide mg 20 - A.I.C. n. 033162 037
- Soluzione orale mg 20/5 ml - A.I.C. n. 033162 025

9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

26/07/1999

10. DATA DI (PARZIALE) REVISIONE DEL TESTO