

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Fluoxetine Vitabalans 20 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää fluoksetiini hydrokloridia vastaten 20 mg fluoksetiinia. Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen.

Vaaleanvihreä, pyöreä ja kupera tabletti, jossa on jakourre. Tabletin halkaisija on 9 mm. Tabletin voi jakaa yhtä suuriin annoksiin.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Aikuiset:

- Vakavat masennustilat.
- Pakko-oireinen häiriö.
- Bulimia nervosa: fluoksetiini on tarkoitettu täydentämään psykoterapiaa ahmimisen ja vatsantyhjennyksen vähentämisessä.

Lapset ja nuoret, joiden ikä on 8 vuotta ja enemmän:

- Keskivaikeat tai vaikea-asteiset masennusjaksot, jos masennus ei ole vastannut 4 – 6 psykoterapiaistuntoon. Antidepressiivistä lääkitystä on syytä tarjota lapselle tai nuorelle, jolla on keskivaikea tai vaikea masennus ainoastaan, kun lääkitys yhdistetään samanaikaiseen psykoterapiaan.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Vakavat masennustilat

Aikuiset ja iäkkäät potilaat: Suositusannos on 20 mg/vrk. Annoksen sopivuutta on arvioitava ja annosta muutettava tarvittaessa 3 – 4 viikon kuluttua hoidon aloittamisesta sekä myöhemminkin kliinisen tarpeen mukaan. Vaikka suuremmat annokset voivat lisätä haittavaikutusten mahdollisuutta, voidaan annosta suurentaa vähitellen 60 mg maksimiannokseen asti potilaille, jotka eivät vastaa riittävästi 20 mg annokseen (ks. kohta 5.1). Annosta on säädettävä varovasti ja yksilöllisesti, ja potilaan ylläpitoannoksen pitää olla pienin tehokas annos.

Masennuspotilaiden hoidon on kestävä riittävän pitkään ja vähintään 6 kuukautta, jotta oireettomuus voidaan varmistaa.

Pakko-oireinen häiriö

Aikuiset ja iäkkäät potilaat: Suositusannos on 20 mg/vrk. Vaikka suuremmat annokset voivat lisätä haittavaikutusten mahdollisuutta, voidaan annosta suurentaa vähitellen 60 mg maksimiannokseen asti potilaille, jotka eivät vastaa riittävästi 20 mg annokseen kahden viikon kuluessa.

Jos potilaan tilassa ei ole tapahtunut paranemista 10 viikon kuluttua, fluoksetiinihoidon käyttöä on harkittava uudelleen. Jos hyvä hoitovaste on saavutettu, hoitoa voidaan jatkaa ja annostusta muuttaa yksilöllisesti. Systemaattista tutkimustietoa siitä, kuinka kauan fluoksetiinihoitoa tulisi jatkaa, ei ole.

Pakko-oireinen häiriö on kuitenkin krooninen tila, ja hoidon jatkamista yli 10 viikon ajan on syytä harkita potilailla, joilla vaste saavutetaan. Annostusta tulisi muuttaa varoen ja yksilöllisesti niin, että potilas saa pienimmän tehokkaan ylläpitoannoksen. Hoidon tarve arvioidaan uudelleen säännöllisin väliajoin. Jotkut lääkärit suosittelevat samanaikaista behavioraalista psykoterapiaa potilaille, jotka ovat vastanneet hyvin lääkahoitoon.

Pitkäaikaistehokkuutta (yli 24 viikkoa) pakko-oireisen häiriön hoidossa ei ole osoitettu.

Bulimia nervosa

Aikuiset ja iäkkäät potilaat: Suositusannos on 60 mg/vrk. Pitkäaikaistehokkuutta (yli 3 kk) bulimia nervosan hoidossa ei ole osoitettu.

Aikuiset - kaikki käyttöaiheet

Suositusannosta voidaan suurentaa tai pienentää. Yli 80 mg/vrk annoksia ei ole arvioitu systemaattisesti.

Fluoksetiini voidaan ottaa kerta-annoksena tai useammiksi annoksiksi jaettuna, aterioiden yhteydessä tai niiden välillä.

Lääkkeenannon loputtua aktiivista lääkettä jää elimistöön useiden viikkojen ajaksi. Tämä pitää huomioida hoitoa aloitettaessa tai lopetettaessa.

Pediatriset potilaat

Lapset ja nuoret, joiden ikä on 8 vuotta ja enemmän (keskivaikeat tai vaikeat vakavat masennusjaksot)

Erikoislääkäri aloittaa ja seuraa hoitoa. Aloitusannos on 10 mg vuorokaudessa. Annos on säädettävä varovasti ja yksilöllisesti ja potilaan ylläpitoannoksen pitää olla pienin tehokas annos.

Annosta voidaan suurentaa 20 mg:aan vuorokaudessa yhden tai kahden viikon kuluttua. Kokemuksia yli 20 mg:n vuorokausiannoksen ylittävistä annoksista on niukasti. Yli 9 viikon kestoisesta hoidosta on vain vähän tietoja.

Pienipainoiset lapset

Pienipainoisilla lapsilla lääkepitoisuus plasmassa on suhteellisesti korkeampi kuin muilla, ja siksi pienemmät lääkeannokset saattavat riittää hoitovasteen saamiseksi (ks. kohta 5.2).

Jos lapsipotilas vastaa hoidolle, on arvioitava 6 kuukautta pidempään kestävän hoidon tarve.

Jos hoitovastetta ei saada 9 hoitoviikon jälkeen, hoitovaihtoehtoja on harkittava.

Iäkkäät potilaat

Annoksen suurentamisen tehdään varoen, ja vuorokausiannoksen ei yleensä saa olla yli 40 mg. Suurin suositeltu annos on 60 mg/vrk.

Pienempää annosta tai pidempiä annosvälejä (esim. 20 mg joka toinen päivä) harkitaan potilaille, joilla on maksan vajaatoiminta (ks. kohta 5.2) sekä potilaille, joiden muulla samanaikaisella lääkityksellä voi olla yhteisvaikutuksia fluoksetiin kanssa (ks. kohta 4.5).

Fluoksetiinihoidon lopettamisen yhteydessä ilmaantuvat vieroitusoireet

Lääkkeenkäytön nopeaa keskeyttämistä on vältettävä. Kun fluoksetiinihoito lopetetaan, annosta vähitellen pienennetään ainakin 1 – 2 viikon aikana vieroitusoireiden välttämiseksi (ks. kohdat 4.4 ja 4.8). Jos ilmaantuu sietämättömiä oireita, kun lääkkeen annosta pienennetään tai kun hoito lopetetaan, on syytä harkita aikaisemman lääkeannoksen uudelleen käyttämistä. Tämän jälkeen lääkäri voi jälleen pienentää annosta, mutta sen on tapahduttava aikaisempaa hitaammin.

Antotapa

Fluoxetine Vitabalans kalvopäällysteiset tabletit on tarkoitettu ainoastaan suun kautta otettavaksi.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Fluoksetiin ja irreversiibelin, ei-selektiivisen monoamiinioksidaasin estäjän (esim. iproniatsidi) yhdistelmä on vasta-aiheinen (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).

Fluoksetiin ja sydämen vajaatoiminnan hoitoon käytettävän metoprololin yhdistelmä on vasta-aiheinen (ks. kohta 4.5).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Pediatriset potilaat - Käyttö lapsille ja alle 18-vuotiaille nuorille

Kliinisten tutkimusten perusteella itsemurhakäyttäytymistä (itsemurhayrityksiä ja –ajatuksia) ja vihamielistä käyttäytymistä (lähinnä aggressiota, uhmakasta käyttäytymistä ja vihaisuutta) havaittiin useammin masennuslääkkeillä hoidetuissa lapsissa ja nuorissa kuin lumelääkettä saaneissa. Fluoksetiinia saa käyttää 8 – 18-vuotiaille lapsille ja nuorille ainoastaan keskivaikeiden tai vaikea-asteisten masennustilojen hoitoon, eikä sitä saa käyttää muihin käyttöaiheisiin. Jos kuitenkin fluoksetiinihoito päätetään aloittaa kliiniseen tarpeeseen perustuen, on potilasta seurattava tarkoin itsemurhaoireiden ilmaantumisen varalta. On myös vain vähän näyttöä pitkään kestävästä fluoksetiinihoidon turvallisuudesta lapsille ja nuorille, mm. mitä kasvuvaikutuksiin, sukupuoliseen kypsymiseen sekä kognitiiviseen, emotionaaliseen ja käyttäytymisen kehittymiseen tulee (ks. kohta 5.3).

19 viikkoa kestäneessä kliinisessä lääketutkimuksessa todettiin fluoksetiinilla hoidettujen lasten ja nuorten pituuskasvun ja painonkehityksen jääneen muita pienemmiksi (ks. kohta 5.1). Ei ole näyttöä siitä, vaikuttaako fluoksetiinihoito normaalin aikuisiän pituuden saavuttamiseen. Puberteetin viivästymistä ei voida sulkea pois (ks. kohdat 5.3 ja 4.8). Siksi lapsen ja nuoren pituuskasvua ja puberteettikehitystä (pituutta, painoa ja Tanner-luokkaa) on seurattava fluoksetiinihoidon aikana ja sen jälkeen. Jos jompikumpi näyttää hidastuvan, on harkittava potilaan lähettämistä lastenlääkäriin arvioitavaksi.

Maniaa ja hypomaniaa todettiin yleisesti lääketutkimuksissa, joissa tutkittiin pediatria potilaita (ks. kohta 4.8). Siksi suositellaan, että manian/hypomanian ilmaantumista seurataan säännöllisesti. Jos potilaalla alkaa maaninen vaihe, fluoksetiinihoito on keskeytettävä.

Lääkettä määräävien lääkäreiden on tärkeää keskustella hoidon riskeistä ja hyödyistä lapsen/nuoren ja tämän vanhempien kanssa.

Ihottuma ja allergiset reaktiot

Ihottumaa ja anafylaktistyyppisiä tapahtumia on raportoitu, samoin kuin progressiivisia systeemisiä

tapahtumia, jotka ovat joskus olleet vakavia (kuten ihoon, munuaisiin, maksaan tai keuhkoihin vaikuttavia tapahtumia). Fluoksetiinihoito on lopetettava, jos potilaalle ilmaantuu ihottumaa tai muita allergisia reaktioita, joille ei löydy muuta aiheuttajaa.

Kouristuskohtaukset

Masennuslääkkeiden käyttöön liittyy kouristuskohtausten vaara. Fluoksetiinihoito, kuten muutkin masennuslääkehoidot, aloitetaan varovasti, jos potilaalla on aikaisemmin esiintynyt kouristuskohtauksia. Hoito pitää lopettaa, jos potilaalle kehittyy kouristuskohtauksia tai kouristuskohtauksia esiintyy entistä useammin. Fluoksetiinihoitoa vältetään potilaille, joilla on kouristuskohtauksia aiheuttavia häiriöitä tai epilepsia, jotka eivät ole hallinnassa. Potilaita, joilla on hallinnassa oleva epilepsia, tarkkaillaan huolellisesti (ks. kohta 4.5).

Sähköhoito (ECT)

Fluoksetiinia käyttävillä potilailla on sähköhoidon yhteydessä tavattu harvoin pitkittyneitä kouristuskohtauksia, minkä vuoksi varovaisuutta on syytä noudattaa.

Mania

Masennuslääkkeiden käytössä pitää noudattaa varovaisuutta, jos potilaalla on ollut maniaa tai hypomaniaa. Fluoksetiinihoito, kuten muutkin masennuslääkitykset, lopetetaan, jos potilaalla alkaa maninen vaihe.

Maksan/munuaisten toiminta

Fluoksetiini metaboloituu runsaasti maksassa ja erittyy munuaisten kautta. Potilaille, joilla on merkitsevä maksan vajaatoiminta, suositellaan pienempää annosta, esimerkiksi joka toinen päivä tapahtuvaa annostelua. Kun dialyysihoitoa tarvitsevat potilaat, joilla oli vaikea munuaisten vajaatoiminta (glomerulusten suodatusnopeus < 10 ml/min), saivat fluoksetiinia 20 mg/vrk kahden kuukauden ajan, plasman fluoksetiini- tai norfluoksetiini-pitoisuudet eivät eronneet pitoisuuksista verrokkipotilailla, joiden munuaisten toiminta oli normaali.

Tamoksifeeni

Voimakkaana CYP2D6-entsyymien estäjänä fluoksetiini saattaa alentaa tamoksifeenin tärkeimmän aktiivisen metaboliitin, endoksifeenin pitoisuuksia plasmassa. Tämän vuoksi fluoksetiinin käyttöä on vältettävä tamoksifeenihoidon aikana aina kun mahdollista (ks. kohta 4.5).

Vaikutukset sydämeen ja verisuonistoon

Markkinoille tulon jälkeen on ilmoitettu QT-ajan pitenemistä ja kammioarytmioita, mm. kääntyvien kärkien takykardiaa (ks. kohdat 4.5, 4.8 ja 4.9).

Fluoksetiinin käytössä on noudatettava varovaisuutta, jos potilaalla on esimerkiksi synnynnäinen pitkän QT-ajan oireyhtymä, suvussa QT-ajan pitenemistä tai muita rytmihäiriöille altistavia kliinisiä tiloja (esim. hypokalemia, hypomagnesemia, bradykardia, akuutti sydäninfarkti tai kompensoitumaton sydämen vajaatoiminta) tai jos fluoksetiini-altistus on suurentunut (esim. maksan vajaatoiminta).

Jos potilaalla on stabiili sydäntauti, on harkittava EKG:n arviointia ennen hoidon aloittamista.

Jos fluoksetiinihoidon aikana esiintyy sydämen rytmihäiriöiden merkkejä, hoito on lopetettava ja EKG-tutkimus suoritettava.

Laihtuminen

Fluoksetiinia saavat potilaat voivat laihduttaa, mutta laihtuminen on yleensä suhteessa lähtöpainoon.

Diabetes

Diabetespotilaiden hoito SSRI-lääkkeillä voi vaikuttaa veren sokeritasapainoon. Fluoksetiinihoidon aikana on ilmennyt hypoglykemiaa, ja hoidon päätyttyä on kehittynyt hyperglykemia. Insuliiniannosta ja verensokeria alentavan lääkityksen annostusta on ehkä muutettava.

Itsemurha/itsemurha-ajatukset tai masennuksen paheneminen

Masennukseen liittyy lisääntynyt alttius itsemurha-ajatuksiin, itsensä vahingoittamiseen ja itsemurhiin (itsemurhaan liittyvät tapahtumat). Tämä alttius säilyy kunnes itse taudissa tapahtuu merkittävää paranemista. Koska paranemista ei ehkä tapahdu ensimmäisten viikkojen aikana hoidon aloituksesta, tulee potilaita seurata tarkoin siihen saakka, että paranemista tapahtuu. Kliinisen kokemuksen perusteella tiedetään, että itsemurha-alttius kasvaa taudin paranemisen alkuvaiheessa.

Myös muihin psykiatrisiin käyttöaiheisiin, mihin fluoksetiinia voidaan määrätä, voi liittyä lisääntynyt alttius itsemurhaan liittyviin tapahtumiin. Lisäksi nämä muut sairaudet tai oireet voivat esiintyä yhtä aikaa masennuksen kanssa. Siksi samat varoitukset kuin hoidettaessa vaikeasti masentuneita potilaita tulee ottaa huomioon hoidettaessa potilaita, joilla on muita psykiatrisia oireita.

Potilaat, joilla on aiemmin ollut itsemurha-ajatuksia tai -käyttäytymistä, tai joilla on merkittävässä määrin itsemurhaan liittyviä ajatuksia ennen hoidon aloitusta, ovat alttiimpia itsemurha-ajatuksille ja –yrityksille, ja heitä tulee tarkkailla erityisesti hoidon aikana. Meta-analyysi lumekontrolloiduista psykiatrisille aikuispotilaille tehdyistä masennuslääketutkimuksista osoitti, että alle 25-vuotiailla potilailla alttius itsemurhakäyttäytymiseen lisääntyi masennuslääkettä saaneilla verrattuna lumelääkettä saaneisiin.

Riskialttiita potilaita tulee seurata tarkkaan etenkin hoidon alkuvaiheessa ja kun tehdään muutoksia annostukseen.

Potilaiden (ja heidän hoitajiensa) tulee kiinnittää huomiota mahdolliseen masennuksen pahenemiseen, itsemurhakäyttäytymiseen tai –ajatusten lisääntymiseen tai outoon käytökseen. Jos tällaista esiintyy, tulee välittömästi hakeutua lääkärin hoitoon.

Akatisia/psikomotorinen rauhattomuus

Fluoksetiinin käyttöön on liittynyt akatisian kehittyminen, jota luonnehtii subjektiivisesti epämiellyttävä tai ahdistava rauhattomuus ja liikkumisen tarve, ja usein potilaan on mahdotonta istua tai seistä paikallaan. Tämä häiriö ilmaantuu todennäköisimmin hoidon alkuvaiheissa. Jos tällaisia oireita ilmaantuu, saattaa fluoksetiiniannoksen suurentaminen olla vahingollista.

Seksuaalinen toimintahäiriö

Selektiiviset serotoniinin takaisinoton estäjät (SSRI-lääkkeet) / serotoniinin ja nora-drenaliinin takaisinoton estäjät (SNRI-lääkkeet) voivat aiheuttaa seksuaalisen toimintahäiriön oireita (katso kohta 4.8). Ilmoituksia on tehty pitkäkestoisista seksuaalisista toimintahäiriöistä, joiden oireet ovat jatkuneet SSRI-/SNRI-lääkkeen käytön lopettamisesta huolimatta

SSRI-lääkkeiden lopettamiseen liittyvät vieroitusoireet

Hoidon lopettamiseen liittyvät vieroitusoireet ovat yleisiä, etenkin jos lääkitys lopetetaan äkillisesti (ks. kohta 4.8). Kliinisissä lääketutkimuksissa on todettu lääkehoidon lopettamiseen liittyneen haittavaikutuksia n. 60 %:lla potilaista sekä fluoksetiinihoitoryhmässä että lumelääkettä saaneiden ryhmässä. Näistä haittavaikutuksista oli vaikeita 17 % fluoksetiinihoitoryhmässä ja 12 % lumelääkeryhmässä.

Vieroitusoireiden riski voi riippua useista tekijöistä, mm. lääkehoidon kestosta ja annoksesta sekä hoidon lopettamisen nopeudesta. Tavallisimmin on ilmoitettu haittoina huimausta, aistihäiriöitä (myös parestesioita), unihäiriöitä (myös unettomuutta ja voimakkaita unia), asteniaa, agitaatiota tai ahdistuneisuutta, pahoinvointia tai oksentamista, vapinaa ja päänsärkyä. Nämä oireet ovat intensiteetiltään yleensä lieviä tai keskivaikeita, mutta joillekin potilaille nämä oireet voivat olla vaikeita. Ne ilmaantuvat yleensä lääkehoidon lopettamista seuraavan muutaman päivän kuluttua. Yleensä nämä oireet lievenevät itsestään ja häviävät 2 viikon kuluessa, mutta

joillekin potilaille oireet saattavat pitkittyä (2 – 3 kuukauteen tai ylikin). Siksi on suositeltavaa vähentää fluoksetiiniannosta potilaan tarpeiden mukaisesti vähitellen 1 - 2 viikon aikana, kun hoitoa ollaan lopettamassa (ks. kohta 4.2: ”Fluoksetiinihoidon lopettamisen yhteydessä ilmaantuvat vieroitusoireet”).

Verenvuodot

SSRI-lääkityksen yhteydessä on ilmoitettu epänormaalia ihon verenvuotoa, kuten mustelmia ja purppuraa. Ekkymoosia on ilmoitettu fluoksetiinihoidon yhteydessä melko harvoin. Muita verenvuotoilmiöitä (kuten gynekologista verenvuotoa, ruuansulatuskanavan verenvuotoa tai muuta ihon tai limakalvojen verenvuotoa) on ilmoitettu harvoin. SSRI-lääkitystä saavien potilaiden on noudatettava varovaisuutta etenkin samanaikaisen oraalisen antikoagulanttihoiton, verihiutaleiden toimintaan vaikuttavan lääkeyhteyden (kuten epätyypillisten psykoosilääkkeiden, kuten klotsapiinin, sekä fentiatsiinin, useimpien trisyklisen masennuslääkkeiden, asetyylisalisyylihapon ja NSAID-lääkkeiden) tai muiden verenvuotoriskiä lisäävien lääkkeiden yhteydessä sekä potilaiden, joilla on aiemmin esiintynyt verenvuotohäiriöitä.

Mydriaasi

Fluoksetiinin käytön yhteydessä on ilmoitettu mydriaasia, joten fluoksetiinia on määrättävä varoen potilaille, joilla on kohonnut silmänpaine tai akuutin ahdaskulmaglaukooman riski.

Serotoniinioireyhtymä tai malignin neuroleptioireyhtymän kaltaiset tapahtumat

Harvinaisissa tapauksissa fluoksetiinihoidon yhteydessä on ilmoitettu serotoniinioireyhtymän tai neuroleptioireyhtymän kaltaisia tapahtumia, etenkin, kun fluoksetiinihoitoa on annettu yhdessä jonkin muun serotonergisen lääkeyhteyden (kuten L-tryptofaani) tai neuroleptien kanssa (ks. kohta 4.5). Koska nämä oireyhtymät saattavat olla hengenvaarallisia, fluoksetiinihoito on lopetettava, jos potilaalla ilmenee niiden oireita (tyypillisesti useita oireita, kuten hypertermiaa, jäykkyyttä, myokloniaa, autonomisen hermoston epävakausta, johon voi liittyä elintoimintojen nopeaa vaihtelua, mielentilamuutoksia, kuten sekavuutta, ärtyneisyyttä ja voimakasta, deliriumiksi kehittyvää kiihtymystä, sekä kooma). Lisäksi aloitetaan oireenmukainen, potilaan elintoimintoja tukeva hoito.

Irreversiibelit, ei-selektiiviset MAO:n estäjät (esim. iproniatsidi)

Vakavia ja joskus kuolemaan johtavia reaktioita on raportoitu potilailla, jotka saavat selektiivisiä serotoniinin takaisinoton estäjiä (SSRI) samanaikaisesti irreversiibelien, ei-selektiivisten monoamiinioksidaasin estäjien (MAO:n estäjien) kanssa.

Näillä potilailla havaittiin serotoniinioireyhtymän kaltaisia merkkejä (voivat muistuttaa ja on voitu diagnosoida malignina neuroleptioireyhtymänä). Syproheptadiinista tai dantroleenista voi olla hyötyä potilaille, joilla näitä reaktioita ilmenee. MAO:n estäjän aiheuttaman lääkeyhteisvaikutuksen oireita ovat kuume, jäykkyys, myoklonus, autonomisen hermoston epävakausta, johon saattaa liittyä nopeita elintoimintojen muutoksia, sekä muutokset psyykkisessä tilassa, kuten sekavuus, ärtyisyys ja voimakas agitaatio, joka etenee deliriumiin ja koomaan. Tämän vuoksi fluoksetiinin ja irreversiibelin, ei-selektiivisen MAO:n estäjän yhdistelmä on vasta-aiheinen (ks. kohta 4.3).

Irreversiibelin, ei-selektiivisen MAO:n estäjän vaikutus säilyy kahden viikon ajan, joten fluoksetiinihoito voidaan aloittaa aikaisintaan 2 viikon kuluttua siitä, kun hoito irreversiibelillä, ei-selektiivisellä, MAO:n estäjällä on lopetettu. Fluoksetiinihoidon lopettamisen jälkeen on myös pidettävä vähintään 5 viikon tauko ennen irreversiibelin, ei-selektiivisen MAO:n estäjän aloittamista.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutustutkimuksia on tehty vain aikuisilla.

Puoliintumisaika

Farmakodynaamisia tai farmakokineettisiä lääkeyhteisvaikutuksia arvioitaessa (esimerkiksi siirryttäessä fluoksetiinista muihin masennuslääkkeisiin) on otettava huomioon sekä fluoksetiinin että norfluoksetiinin pitkät puoliintumisajat (ks. kohta 5.2).

Vasta-aiheiset yhdistelmät

Irreversiibelit, ei-selektiiviset, monoamiinioksidaasin estäjät (esim. iproniatsidi):

Vakavia ja joskus kuolemaan johtavia reaktioita on raportoitu potilailla, jotka saavat selektiivisiä serotoniinin takaisinoton estäjiä (SSRI) samanaikaisesti irreversiibelien, ei-selektiivisten monoamiinioksidaasin estäjien (MAO:n estäjien) kanssa. Näillä potilailla havaittiin serotoniinioireyhtymän kaltaisia merkkejä (voivat muistuttaa ja on voitu diagnosoida malignina neuroleptioireyhtymänä). Syproheptadiinista tai dantroleenista voi olla hyötyä potilaille, joilla näitä reaktioita ilmenee. MAO:n estäjän aiheuttaman lääkeyhteisvaikutuksen oireita ovat kuume, jäykkyys, myoklonus, autonomisen hermoston epävakaus, johon saattaa liittyä nopeita elintoimintojen muutoksia, sekä muutokset psyykkisessä tilassa, kuten sekavuus, ärtyisyys ja voimakas agitaatio, joka etenee deliriumiin ja koomaan.

Tämän vuoksi fluoksetiinin ja irreversiibelin, ei-selektiivisen MAO:n estäjän yhdistelmä on vasta-aiheinen (ks. kohta 4.3). Irreversiibelin, ei-selektiivisen MAO:n estäjän vaikutus säilyy kahden viikon ajan, joten fluoksetiinihoito voidaan aloittaa aikaisintaan 2 viikon kuluttua siitä, kun hoito irreversiibelillä, ei-selektiivisellä, MAO:n estäjällä on lopetettu. Fluoksetiinihoidon lopettamisen jälkeen on myös pidettävä vähintään 5 viikon tauko ennen irreversiibelin, ei-selektiivisen MAO:n estäjän aloittamista.

Metoprololi sydämen vajaatoiminnan hoitoon käytettynä

Fluoksetiini voi estää metoprololin metaboliaa ja siten lisätä metoprololin aiheuttamien haittavaikutusten, esim. liiallisen bradykardian, riskiä (ks. kohta 4.3).

Yhdistelmät, joiden käyttöä ei suositella

Tamoksifeeni

Kirjallisuudessa on raportoitu CYP2D6-estäjien ja tamoksifeenin farmakokineettinen yhteisvaikutus, jossa endoksifeenin, yhden tamoksifeenin aktiivisemmista muodoista, pitoisuus pieneni 65–75 %. Tamoksifeenin tehon heikkenemistä samanaikaisen SSRI-depressiolääkkeiden käytön aikana on raportoitu joissain tutkimuksissa. Koska tamoksifeenin tehon heikkenemistä ei voida poissulkea, samanaikaista käyttöä voimakkaiden CYP2D6-estäjien (mukaan lukien fluoksetiini) kanssa pitäisi välttää aina kun mahdollista (ks. kohta 4.4).

Alkoholi

Tutkimuksissa fluoksetiini ei suurentanut veren alkoholipitoisuutta eikä tehostanut alkoholin vaikutusta. SSRI-lääkkeiden ja alkoholin yhdistelmää ei kuitenkaan suositella.

MAO-A:n estäjät, mukaan lukien linetsolidi ja metyylitioninikloridi (metyleenisini):

Serotoniinisyndrooman riski mukaanlukien riipuli, takykardia, hikoilu, vapina, sekavuus, kooma. Jos samanaikaista käyttöä fluoksetiinin kanssa ei voida välttää, potilasta on seurattava huolellisesti ja samanaikaisen lääkkeen annos on pidettävä mahdollisimman pienenä (ks. kohta 4.4).

Mekitatsiini

Fluoksetiini voi estää mekitatsiinin metaboliaa ja siten lisätä mekitatsiinin aiheuttamien haittavaikutusten riskiä (esim. QT-ajan piteneminen)

Varovaisuutta edellyttävät yhdistelmät

Fenytoiini

Veren fenytoiinipitoisuuksissa on havaittu muutoksia, kun fluoksetiinihoidon yhteydessä on käytetty fenytoiinia. Joissakin tapauksissa on esiintynyt myrkytysoireita. Potilaan kliinisen tilan seuranta on harkittava, samoin kuin samanaikaisesti annettavan lääkkeen maltillista titrausaikataulua.

Serotonergiset lääkkeet (litium, tramadoli, triptaanit, tryptofaani, selegiliini (MAO-B:n estäjä), mäkikuisma (Hypericum perforatum)

Lievää serotoniinioireyhtymää on ilmoitettu esiintyneen potilailla, jotka ovat käyttäneet SSRI-lääkkeitä samanaikaisesti serotonergisten lääkeaineiden kanssa. Siksi fluoksetiin ja näiden lääkeaineiden samanaikaisessa käytössä on noudatettava varovaisuutta sekä tavanomaista huolellisempaa ja tiheämpää kliinistä seuranta (ks. kohta 4.4).

QT-ajan piteneminen

Farmakokineettisiä ja farmakodynaamisia tutkimuksia fluoksetiin ja muiden QT-aikaa pidentävien lääkeaineiden välillä ei ole tehty. Additiivista vaikutusta fluoksetiin ja niiden välillä ei voida sulkea pois. Tämän vuoksi varovaisuutta on noudatettava, jos fluoksetiinia käytetään samanaikaisesti lääkkeiden kanssa, jotka pidentävät QT-aikaa, kuten ryhmän IA ja III rytmihäiriölääkkeet, psykoosilääkkeet (esim. fentiatsiinin johdannaiset, pimotsidi, haloperidoli), trisykliset masennuslääkkeet, tietyt mikrobilääkkeet (esim. sparfloksasiini, moksifloksasiini, erytromysiini i.v., pentamidiini), malarialääkkeistä erityisesti halofantriini, eräät antihistamiinit (astemitsoli, mitsolastiini) (ks. kohdat 4.4, 4.8 ja 4.9).

Hemostaasiin vaikuttavat lääkeaineet (oraaliset antikoagulantit vaikutusmekanismista riippumatta, verihiutaleiden toimintaa estävät lääkeaineet, mukaan lukien asetyylisalisyylihappo ja ei-steroidiset tulehduskipulääkkeet)

Verenvuodon riski voi lisääntyä. Kliininen seuranta ja tavanomaista tiheämpi INR-arvon seuranta oraalisen antikoagulanttihoitoon yhteydessä on tarpeen. Annosta voi olla tarpeen muuttaa fluoksetiinihoidon aikana ja sen jälkeen, kun fluoksetiinihoito on lopetettu (ks. kohdat 4.4 ja 4.8).

Syproheptadiini:

Yksittäisissä tapausselostuksissa fluoksetiinin antidepressiivisen vaikutuksen on ilmoitettu heikentyneen yhteiskäytössä syproheptadiinin kanssa.

Hyponatremiaa aiheuttavat lääkeaineet:

Fluoksetiini voi aiheuttaa haittavaikutuksena hyponatremiaa. Yhteiskäyttö muiden hyponatremiaa aiheuttavien lääkeaineiden (esim. diureetit, desmopressiini, karbamatsepiini ja okskarpatepiini) kanssa voi lisätä hyponatremian riskiä (ks. kohta 4.8).

Kouristuskyynystä alentavat lääkeaineet:

Fluoksetiini voi aiheuttaa haittavaikutuksena kouristuksia. Yhteiskäyttö muiden kouristuskyynystä alentavien lääkkeiden (esim. trisykliset masennuslääkkeet, muut SSRI-lääkkeet, fentiatsiini, butyrofenonit, meflokiini, klorokiini, bupropioni, tramadoli) voivat lisätä kouristusriskiä.

Muut CYP2D6-isoentsyymien kautta metaboloituvat lääkeaineet:

Fluoksetiini on voimakas CYP2D6-isoentsyymien estäjä, joten samanaikainen hoito tämän isoentsyymien kautta metaboloituvilla lääkeaineilla voi johtaa lääkeaineyhteisvaikutuksiin. Tämä koskee erityisesti lääkeaineita, joiden terapeutinen indeksi on kapea (esim. flekainidi, propafenoni ja nebivololi), sekä lääkeaineita, joiden annos titrataan, mutta myös atomoksetiinia, karbamatsepiinia, trisyklisiä masennuslääkkeitä ja risperidonia. Hoito pitää aloittaa mahdollisimman pienellä annoksella tai annos muuttaa mahdollisimman pieneksi. Näin on tehtävä myös, jos fluoksetiinia on käytetty edeltävän 5 viikon aikana.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Joissakin epidemiologisissa tutkimuksissa fluoksetiinin käytön raskauden ensimmäisen kolmanneksen aikana on havaittu suurentavan riskiä synnynnäisiin sydänvikoihin. Näiden sydänvikojen syntymekanismi on tuntematon. Kokonaisuutena tutkimukset viittaavat siihen, että fluoksetiinia käyttävien äitien riski saada lapsi,

jolla on synnynnäinen sydänvika, on 2/100. Väestössä keskimäärin riski saada lapsi, jolla on synnynnäinen sydänvika, on 1/100.

Epidemiologiset tutkimukset viittaavat siihen, että SSRI:ien käyttöön, erityisesti raskauden loppuajankana, saattaa liittyä kohonnut keuhkoverenkierron vastus vastasyntyneillä (PPHN). Havaittu riski oli noin viisi tapausta 1000 raskautta kohti. Väestössä keskimäärin esiintyy 1-2 PPHN tapausta 1000 raskautta kohti.

Lisäksi, vaikka fluoksetiinia voidaan käyttää raskauden aikana, käytössä on noudatettava varovaisuutta etenkin raskauden loppuvaiheessa ja juuri ennen synnytyksen alkua, sillä vastasyntyneillä on havaittu ärtyisyyttä, vapinaa, hypotoniaa, jatkuvaa itkua ja imemis- ja nukkumisvaikeuksia. Nämä oireet voivat viitata joko serotonergisiin vaikutuksiin tai lääkkeen vieroitusoireisiin. Oireiden ilmaantumisaika ja kesto voivat liittyä fluoksetiinin ja sen aktiivisen metaboliitin norfluoksetiinin pitkään puoliintumisaikaan (4–6 ja 4–16 vrk).

Imetys

Fluoksetiinin ja sen metaboliitin norfluoksetiinin tiedetään erittyvän rintamaitoon ihmisellä. Rintaruokituilla imeväisillä on esiintynyt haittatapahtumia. Jos fluoksetiinihoitoa pidetään tarpeellisena, pitää harkita imetyksen lopettamista. Jos imetystä kuitenkin jatketaan, äidille määrätään pienin tehokas fluoksetiiniannos.

Hedelmällisyys

Eläinkokeissa on osoitettu, että fluoksetiini saattaa vaikuttaa sperman laatuun (ks. kohta 5.3.). Tapausselostukset joitakin SSRI-lääkkeitä käyttäneistä ihmisistä ovat osoittaneet, että vaikutus siittiöihin on palautuva. Tähän mennessä vaikutusta ihmisen fertiiliteettiin ei ole havaittu.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Fluoksetiinilla ei ole haitallista vaikutusta tai on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Vaikka terveillä vapaaehtoisilla tehdyt kokeet ovat osoittaneet, ettei fluoksetiini vaikuta psykomotoriseen suorituskäyttöön, mikä tahansa psykoaktiivinen lääkitys voi heikentää arviointikykyä tai vaikuttaa muihin taitoihin. Potilaita on neuvottava välttämään ajamista ja vaarallisten koneiden käyttöä, kunnes he ovat kohtuullisen varmoja, ettei lääke vaikuta heidän suorituskäyttönsä.

4.8 Haittavaikutukset

a) Yhteenveto turvallisuusprofiilista

Yleisimmin raportoituja haittavaikutuksia fluoksetiinihoitoa saavilla potilailla olivat päänsärky, pahoinvointi, unettomuus, uupumus ja ripuli.

Haittavaikutukset saattavat lievitä ja niiden esiintyminen vähentyä hoidon jatkuessa, eivätkä ne yleensä vaadi hoidon lopettamista.

b) Taulukkomuotoinen yhteenveto haittavaikutuksista

Alla olevassa taulukossa on mainittu aikuisilla ja lapsilla havaitut haittavaikutukset.

Osa näistä haittavaikutuksista on SSRI-lääkkeiden yleisiä haittavaikutuksia.

Seuraavat esiintyvyydet perustuvat aikuisilla tehdyistä kliinisistä tutkimuksista saatuihin tietoihin (n=9 297) sekä spontaaniraportteihin.

Esiintyvyyden arviointi: hyvin yleiset ($\geq 1/10$), yleiset ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinaiset ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), harvinaiset ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$).

Hyvin yleiset	Yleiset	Melko harvinaiset	Harvinaiset
<i>Veren ja imukudoksen häiriöt</i>			
			Trombosytopenia

			Neutropenia Leukopenia
<i>Immuunujärjestelmän häiriöt</i>			
			Anafylaktinen reaktio Seerumitauti
<i>Umpierityksen häiriöt</i>			
			Antidiureettisen hormonin epäasianmukainen eritys
<i>Aineenvaihdunnan ja ravitsemuksen häiriöt</i>			
	Vähentynyt ruokahalu ¹		Hyponatraemia
<i>Psyykkiset häiriöt</i>			
Unettomuus ²	Ahdistuneisuus Hermostuneisuus Levottomuus Jännittyneisyys Libidon heikentyminen ³ Unihäiriöt Poikkeavat unet ⁴	Depersonalisaatio Kohonnut mieliala Euforinen mieliala Poikkeava mieliala Orgasmihäiriöt ⁵ Bruksismi Itsemurha-ajatukset ja käyttäytyminen ⁶	Hypomania Mania Aistiharhat Agitaatio Paniikkikohtaukset Sekavuus Puhelihäiriö Aggressio
<i>Hermoston häiriöt</i>			
Päänsärky	Tarkkaavaisuushäiriö Huimaus Dysgeusia Letargia Uneliaisuus ⁷ Tremor	Psykomotorinen hyperaktiivisuus Dyskinesia Ataksia Tasapainohäiriö Myoklonus Muistin heikkeneminen	Kouristukset Akatisia Posken- ja kielen oireyhtymä (Buccoglossal syndrome) Serotoniinioireyhty- mä
<i>Silmän häiriöt</i>			
	Näön hämärtyminen	Mydriasis	
<i>Kuulo- ja tasapainoelimen häiriöt</i>			
		Tinnitus	
<i>Sydämen häiriöt</i>			
	Sydämen tykytys		Kammioarytmiat, mukaan lukien kääntyvien kärkien takykardia QT-ajan piteneminen sydänsähkökäyrässä
<i>Verisuoniston häiriöt</i>			
	Kasvojen punoitus ⁸	Hypotensio	Vaskuliitti Vasodilataatio
<i>Hengityselimien, rintakehän jivälikarsinan häiriöt</i>			
	haukottelu	Dyspnea Nenäverenvuoto	Faryngiitti Keuhko-oireet (mukaan lukien histopatologialtaan

			ja/tai fibroosiltaan vaihtelevat tulehdusprosessit) ⁹
<i>Ruuansulatuselimistön häiriöt</i>			
Ripuli Pahoinvointi	Oksentelu Dyspepsia Suun kuivuminen	Dysfagia Ruoansulatuskanavan verenvuodot ¹⁰	Ruokatorvikipu
<i>Maksan ja sapen häiriöt</i>			
			Idiosynkraattinen hepatiitti
<i>Iho ja ihonalaisen kudoksen häiriöt</i>			
	Kutina ¹¹ Nokkosihottuma Kutina Hyperhidroosi	Alopesia Lisääntynyt mustelmataipuvuus Kylmä hiki	Angioedeema Ekkymoosi Valoyliherkkyysreaktio Purppura Erythema multiforme Stevens-Johnsonin syndrooma Toksinen epidermaalinen nekrolyysi (Lyellin oireyhtymä)
<i>Luuston, lihasten ja sidekudosten häiriöt</i>			
	Artralgia	Lihasnäykäykset	Myalgia
<i>Munuaisten ja virtsateiden häiriöt</i>			
	Tihentynyt virtsaamistarve ¹²	Dysuria	Virtsaumpi Virtsaamishäiriö
<i>Sukupuolielimien ja rintojen häiriöt</i>			
	Gynekologinen verenvuoto ¹³ Erektiohäiriö Ejakulaatiohäiriö	Sukupuolinen toimintahäiriö	Maidonvuoto Hyperprolaktinemia Priapismi
<i>Yleisoireet ja antopaik assa todettavat haitat</i>			
Uupumus ¹⁵	Hermostuneisuuden tunne Vilunväristykset	Huonovointisuus Epänormaali olo Kylmyys Kuumuus	Limakalvoverenvuoto
<i>Tutkimukset</i>			
	Painon lasku		Transaminaasiarvojen suureneminen Gamma-glutamyyli-transferaasiarvon suureneminen

¹ myös ruokahaluttomuus

² myös aamuyön unettomuus, nukahtamisvaikeus, katkonainen nukkuminen

³ myös libidon häviäminen

⁴ myös painajaiset

⁵ myös anorgasmia

⁶ myös itsemurha, suisidaalinen masennus, tahallinen itsensä vahingoittaminen, ajatukset itsensä vahingoittamisesta, itsemurhakäyttäytyminen, itsemurha-ajatukset, itsemurhayritykset, kuolemaan liittyvät ajatukset, itsetuhoinen käyttäytyminen.

Nämä oireet voivat johtua taustalla olevasta sairaudesta.

⁷ myös hypersomnia, sedaatio

⁸ myös kuumat aallot

⁹ myös atelektaasi, interstitiaalinen keuhkosairaus, pneumoniitti

¹⁰ useimmiten myös ikenien verenvuoto, verioksemmus, ulosteen verisyys, peräsuoliverenvuoto, veriripuli, meleena ja mahalaukun haavauman vuoto

¹¹ myös eryteema, kesivä ihottuma, lämmön laukaisema ihottuma, ihottuma, punoittava ihottuma, follaikulaarinen ihottuma, yleistynyt ihottuma, täpläinen ihottuma, makularis-papulaarinen ihottuma, tuhkarokkomainen ihottuma, papulaarinen ihottuma, kutiseva ihottuma, rakkulainen ihottuma, punoittava napaihottuma

¹² myös pollakisuria

¹³ myös kohdunkaulan verenvuoto, kohdun toimintahäiriö, kohdun verenvuoto, sukupuolielinten verenvuoto, menometrorragia, menorragia, metrorragia, polymenorea, postmenopausaalinen verenvuoto, kohtuverenvuoto, emätinverenvuoto

¹⁴ myös puuttuva siemensyöksy, ejakulaatiohäiriö, ennenaikainen ejakulaatio, viivästynyt ejakulaatio, retrogradinen ejakulaatio

¹⁵ myös astenia.

c) Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Itsemurha/itsemurha-ajatukset tai tilan kliininen huononeminen: Itsemurha-ajatuksia ja -käyttäytymistä on raportoitu fluoksetiinihoidon aikana tai pian hoidon lopettamisen jälkeen (ks. kohta 4.4).

Luunmurtumat: Epidemiologiset tutkimukset, jotka on tehty pääasiassa yli 50-vuotiaille SSRI- tai trisyklisiä masennuslääkkeitä käyttäville potilaille, ovat osoittaneet suurentuneen riskin luunmurtumiin. Suurentuneen luunmurtumariskin vaikutusmekanismia ei tunneta.

Fluoksetiinihoidon lopettamisen yhteydessä todettavat vieroitusoireet

Fluoksetiinihoidon lopettaminen johtaa usein vieroitusoireisiin. Tavallisimmin on ilmoitettu haittoina huimausta, aistihäiriöitä (myös parestesioita), unihäiriöitä (myös unettomuutta ja voimakkaita unia), asteniaa, agitaatiota tai ahdistuneisuutta, pahoinvointia tai oksentelua, vapinaa ja päänsärkyä. Nämä oireet ovat yleensä lieviä tai keskivaikeita, ja ne korjautuvat itsestään, mutta joillekin potilaille nämä oireet voivat olla vaikeita tai ne saattavat pitkittyä. Siksi on suositeltavaa vähentää fluoksetiiniannosta vähitellen, kun lääkehoitoa ei enää tarvita (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

d) Pediatriiset potilaat (ks. kohdat 4.4 ja 5.1)

Alla on kuvattu haittavaikutukset, joita on havaittu ainoastaan tässä potilasryhmässä, tai joiden esiintyvyys on eri kuin aikuisilla. Ilmoitetut esiintyvyydet perustuvat lapsilla tehdyistä kliinisistä tutkimuksista saatuihin tietoihin (n = 610).

Kliinisissä pediatriisissa tutkimuksissa ilmeni itsemurhakäyttäytymistä (itsemurhayrityksiä ja itsemurha-ajatuksia), vihamielisyyttä (ilmoitetut tapahtumat olivat: vihaisuus, ärtyneisyys, aggressiivisuus, agitaatio, aktivaatio-oireyhtymä), maanisia reaktioita, mm. maniaa ja hypomaniaa (näillä potilailla ei ollut aiemmin ilmoitettuja maanisia eikä hypomaanisia jaksoja) sekä nenäverenvuotoa yleisesti ja useammin lapsilla ja nuorilla, joita hoidettiin antidepressiivisellä lääkityksellä kuin lumelääkettä saavilla.

Kliinisestä käytöstä tiedetään myös raportoidun muutamia tapauksia, joissa kasvu on hidastunut. (Katso myös kohta 5.1).

Fluoksetiinihoitoon on liittynyt kliinisten pediatristen lääketutkimusten mukaan pienentyntä alkaalisen fosfataasin aktiivisuutta.

Pediatrisista potilaista on myös hajanaisia raportteja haittavaikutuksista, jotka viittaavat hidastuneeseen sukukypsytyksen kehittymiseen tai sukupuolisen toiminnan häiriöihin (ks. myös kohta 5.3).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

FI- 00034 Fimea

4.9 Yliannostus

Oireet

Pelkän fluoksetiinin yliannostus aiheuttaa yleensä vain lieviä oireita. Yliannostusoireita ovat olleet muun muassa pahoinvointi, oksentelu, kouristuskohtaukset, sydän- ja verenkiertoelimistön toimintahäiriöt, jotka ovat vaihdelleet oireettomista rytmihäiriöistä (mukaan lukien nodaalinen rytmi ja kammioarytmiat) tai QT c-ajan pitenemiseen viittaavista EKG-muutoksista sydänpysähdykseen (hyvin harvinaisissa tapauksissa on esiintynyt myös kääntyvien kärkien takykardiaa), keuhkojen toimintahäiriöt ja keskushermoston toiminnan muutokset, jotka ovat vaihdelleet kiihtymyksestä koomaan. Pelkän fluoksetiinin yliannostus johtaa erittäin harvoin kuolemaan.

Hoito

Sydämen toiminnan ja vitaalitoimintojen seuraamista suositellaan, samoin kuin yleisiä oireenmukaisia tukitoimenpiteitä. Spesifistä vasta-ainetta ei tunneta.

Diureesista, dialyysistä, hemoperfuusiosta ja verenvaihdosta ei todennäköisesti ole hyötyä. Lääkehiili, jota voidaan antaa yhdessä sorbitolin kanssa, voi olla yhtä tehokasta tai tehokkaampaa kuin oksennuttaminen tai mahahuuhtelu. Yliannostuksen hoidossa tulee ottaa huomioon useiden lääkkeiden yliannostuksen mahdollisuus. Potilaat, jotka ovat ottaneet trisyklisiä masennuslääkkeitä yliannoksina, saattavat tarvita tavallista pidempään kestävästä huolellista lääkärin valvontaa, mikäli he käyttävät parhaillaan tai ovat äskettäin käyttäneet fluoksetiinia.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Selektiiviset serotoniinin takaisinoton estäjät. ATC-koodi: N06AB03.

Fluoksetiini on selektiivinen serotoniinin takaisinoton estäjä, mikä todennäköisesti selittää sen vaikutusmekanismin. Fluoksetiinilla ei ole käytännössä minkäänlaista affiniteettia muihin reseptoreihin, kuten α_1 -, α_2 -, ja β -adrenoreseptoreihin, serotonergisiin, dopaminergisiin, histaminergisiin₁, muskariini- tai GABA-reseptoreihin.

Vakavat masennustilat: Vakavasti masentuneilla potilailla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa fluoksetiinia on verrattu lumelääkkeeseen ja aktiivista hoitoa saaneisiin verrokkeihin. Fluoksetiinin on osoitettu olevan merkittävästi plaseboa tehokkaampi Hamiltonin masennusasteikolla (HAM-D) mitattuna. Fluoksetiinia

saaneilla potilailla saavutettiin näissä tutkimuksissa merkitsevästi parempi vaste (50 % lasku HAM-D-pisteissä) ja remissio saavutettiin useammin kuin lumelääkettä saaneilla potilailla.

Annosvaste: Kliinisissä, vakioannoksisissa lääketutkimuksissa, joihin on osallistunut vaikea-asteista masennustilaa sairastavia potilaita, todettiin annos-vastekäyrä tasaiseksi, mikä viittaa siihen, että suositusannosta suurempien annosten käyttö ei paranna lääkkeestä saatava hyötyä potilaalle. Kliinisestä kokemuksesta kuitenkin tiedetään, että annoksen suurentaminen saattaa olla joillekin potilaille eduksi.

Pakko-oireinen häiriö: Lyhytkestoisissa (alle 24 viikkoa kestäneissä) tutkimuksissa fluoksetiini osoitettiin olevan merkitsevästi plaseboa tehokkaampi. Hoitovaikutus saavutettiin annoksilla 20 mg/vrk, mutta suuremmilla annoksilla (40 tai 60 mg/vrk) saavutettiin vaste useammin. Tehoa ei ole osoitettu pitkäaikaistutkimuksissa (kolmen lyhytkestoisen tutkimuksen jatkovaihe ja relapsin estoa käsitellyt tutkimus).

Bulimia nervosa: Lyhytkestoisissa (alle 16 viikkoa kestäneissä) tutkimuksissa avohoitopotilaille, jotka täyttivät DSM-III-R -bulimiakriteerit, 60 mg/vrk fluoksetiiniannosten osoitettiin vähentävän ahmimista ja vatsantyhjennystoimintaa merkitsevästi tehokkaammin kuin plasebo. Mitään johtopäätöksiä lääkeaineen pitkäaikaistehokkuudesta ei kuitenkaan voida tehdä.

Potilailla, jotka täyttivät premenstruaalisen dysforian (PMDD) DSM-IV -luokituksen mukaiset diagnostiset kriteerit, tehtiin kaksi plasebokontrolloitua tutkimusta. Potilaat otettiin tutkimukseen, jos heidän oireensa olivat niin vaikeita, että ne häitäsivät sosiaalista toimintakykyä, työkykyä ja ihmissuhteita. Ehkäisytabletteja käyttävät potilaat suljettiin pois tutkimuksesta. Ensimmäisessä tutkimuksessa potilaat saivat 20 mg/vrk jatkuvasti kuuden kuukautiskierron ajan, ja ensisijaisessa tehokkuusparametrissa (ärtyneisyys, ahdistuneisuus ja dysforia) havaittiin paranemista. Toisessa tutkimuksessa, jossa ainetta annettiin jaksottaisesti luteaalivaiheen aikana (20 mg/vrk 14 päivän ajan) kolmen kuukautiskierron ajan, havaittiin paranemista ensisijaisessa tehokkuusparametrissa (päivittäinen ongelmanvaikeusasteikko, Daily Record of Severity of Problems). Näiden tutkimusten perusteella ei kuitenkaan voida tehdä varmoja johtopäätöksiä hoidon tehokkuudesta tai kestosta.

Vakavat masennustilat (lapset ja nuoret): Fluoksetiinia on verrattu lumelääkkeeseen kliinisissä lääketutkimuksissa, joihin on osallistunut lapsia ja nuoria iältään 8 vuotta tai enemmän. Kahdessa lyhytkestoisessa pivotaalitutkimuksessa on osoitettu, että annoksella 20 mg fluoksetiini on merkitsevästi tehokkaampi kuin lumelääke, kun vastemittarina käytettiin Childhood Depression Rating Scale-Revised -asteikon (CDRS-R) kokonaispistemäärää sekä Clinical Global Impression of Improvement -asteikon (CGI-I) pistemääriä. Molemmissa tutkimuksissa potilaat täyttivät keskivaikean tai vaikea-asteisen masennustilan (DSM-III:n tai DSM-IV:n mukaan) kriteerit, jotka kliinikkolastenpsykiatrit olivat arvioineet kolme eri kertaa. Fluoksetiinitutkimusten tehoa kuvaava tulos saattaa riippua valikoidun potilasotoksen mukaan ottamisesta tutkimukseen (eli tutkittiinkin potilaita, jotka eivät olleet spontaanisti parantuneet 3 -5 viikon aikana ja joiden masennus ei lievittänyt koska siihen kiinnitettiin erityistä huomiota). Turvallisuutta ja tehoa kuvaavia tietoja on vain vähän 9 viikkoa ylittävstä hoidosta. Kaiken kaikkiaan näyttö fluoksetiinin tehosta oli vaatimaton. Vasteiden ilmaantuvuus (joka määritettiin CDRS-R -asteikon pistemäärän 30 %:n vähenemisenä) oli tilastollisesti merkitsevästi erisuuri yhdessä pivotaalitutkimuksessa kahdesta (fluoksetiini 58 % vs. lumelääke 32 % $P=0,013$ ja fluoksetiini 65 % vs. lumelääke 54 % $P=0,093$). Näissä kahdessa tutkimuksessa lähtötilanteesta päätetapahtumaan CDRS-R -asteikolla keskimääräiset absoluuttiset muutokset olivat seuraavat: fluoksetiini 20 vs. lumelääke 11, $P=0,002$ sekä fluoksetiini 22 vs. lumelääke 15, $P=< 0,001$.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Suun kautta otettu fluoksetiini imeytyy hyvin ruuansulatuskanavasta. Ruuan nauttiminen ei vaikuta hyötyosuuteen.

Jakautuminen

Fluoksetiini sitoutuu voimakkaasti (noin 95 %) plasman proteiineihin, ja sen jakautumistilavuus on suuri (noin 20–40 l/kg). Vakaan tilan pitoisuus plasmassa saavutetaan useiden viikkojen käytön jälkeen. Pitkäaikaisen

käytön yhteydessä saavutettavat vakaan tilan pitoisuudet vastaavat 4–5 viikon käytön jälkeen havaittavia pitoisuuksia.

Metabolia

Fluoksetiinin farmakokineettinen profiili on ei-lineaarinen, ja se käy läpi ensikierron metabolian maksassa. Maksimipitoisuudet plasmassa saavutetaan yleensä 6–8 tunnin kuluttua annosta. Fluoksetiini metaboloituu runsaasti polymorfisen CYP2D6-entsyymin vaikutuksesta. Fluoksetiini metaboloituu pääasiassa maksassa demetyloitumalla aktiiviseksi metaboliitiksi, norfluoksetiiniksi (demetyylifluoksetiini).

Eliminaatio

Fluoksetiinin eliminaation puoliintumisaika on 4–6 vrk ja norfluoksetiinin 4–16 vrk. Nämä pitkät puoliintumisaajat ovat pääsyyinä lääkkeen vaikutuksen jatkumiseen 5–6 viikon ajan käytön lopettamisen jälkeen. Erittyminen tapahtuu pääasiassa (noin 60-prosenttisesti) munuaisten kautta. Fluoksetiini erittyy rintamaitoon.

Riskiryhmät

Iäkkäät potilaat: Kineettiset parametrit eivät muutu terveillä iäkkäillä potilailla nuorempiin potilaisiin verrattuna.

Lapset ja nuoret: Lapsilla fluoksetiinin keskimääräinen pitoisuus on noin 2-kertainen ja norfluoksetiinin pitoisuus 1,5 -kertainen verrattuna nuoriin potilaisiin. Vakaan tilan pitoisuudet plasmassa riippuvat potilaan painosta ollen korkeammat jos lapsi on pienipainoinen (ks. kohta 4.2). Toistuvan oraalisen annon jälkeen fluoksetiini ja norfluoksetiini kumuloituivat voimakkaasti lapsissa aivan kuten aikuisissakin; vakaan tilan pitoisuus saavutetaan 3 – 4 viikossa päivittäisen lääkkeen käytön jälkeen.

Maksan vajaatoiminta: Maksan vajaatoiminnassa (alkoholin aiheuttama kirroosi) fluoksetiinin puoliintumisaika pitenee 7 päivään ja norfluoksetiinin 12 päivään. Annoksen pienentämistä tai pidempää annosväliä on siksi harkittava.

Munuaisten vajaatoiminta: Kun potilaille, joilla oli lievä, keskivaikea tai täydellinen (anuria) munuaisten vajaatoiminta, annettiin kerta-annos fluoksetiinia, kineettisten parametrien ei todettu poikkeavan terveiden vapaaehtoisten vastaavista parametreista. Toistuvassa annostelussa voidaan kuitenkin havaita plasman vakaan tilan pitoisuuksien nousua.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

In vitro -kokeista tai eläinkokeista saadut tiedot eivät viittaa siihen, että fluoksetiinilla olisi karsinogeenistä tai mutageenistä vaikutusta.

Eläinkokeet

2-sukupolven rotilla lisääntymiskykyä selvittäneessä tutkimuksessa fluoksetiini ei tuottanut haittavaikutuksia paritteluun tai hedelmällisyyteen, ei ollut teratogeeninen, eikä vaikuttanut kasvuun, kehitykseen tai lisääntymiseen tai jälkeläisiin. Pitoisuudet ravinnossa vastasivat suunnilleen 1,5, 3,9 ja 9,7 mg fluoksetiinia / kg kehon painoa. Uroshiirille annettiin kolme kuukauden ajan fluoksetiiniä ravinnossa, jolloin annos vastasi noin 31 mg/kg. Tällöin väheni kiveksen painon ja hypospermatogeneesiä. Tämä annostasoo ylittää suurimman siedetyn annoksen rajan (MTD), jolloin merkkejä toksisuudesta havaittiin.

CD-rotilla tehdyissä juveniilia toksisuutta kuvaavissa tutkimuksissa ilmeni palautumatonta kivesten degeneraatiota ja nekroosia, lisäkivesten epiteelin vakuolisaatiota, kypsymättömyyttä sekä naarasten suku- ja lisääntymiselinten inaktiivisuutta ja heikentynyttä hedelmällisyyttä, kun rotille annettiin fluoksetiinihydrokloridia annoksella 30 mg/kg/vrk syntymän 21 – 90 jälkeisinä päivinä. Urosrotissa (annoksilla 10 ja 30 mg/kg/vrk) ja naarasrotissa (annoksella 30 mg/kg/vrk) todettiin sukupuolisen kypsymisen hidastumista. Näiden havaintojen merkitystä ihmiselle ei tunneta. Kun rotille annettiin 30 mg/kg fluoksetiinia, kasvoi reisiluu vähemmän kuin verrokkirotilla ja samalla todettiin luurankoli hasten degeneraatiota, nekroosia ja

regeneraatiota. Annoksella 10 mg/kg/vrk olivat rottien plasman fluoksetiinipitoisuudet 0,8 – 8,8 -kertaiset ja norfluoksetiinipitoisuudet 3,6 – 23,2 -kertaiset verrattuna pitoisuuksiin, joita yleensä todetaan lapsipotilailla. Annoksella 3 mg/kg/vrk olivat rottien plasman fluoksetiinipitoisuudet 0,04 – 0,5 -kertaiset ja norfluoksetiinipitoisuudet 0,3 – 2,1- kertaiset verrattuna pitoisuuksiin, joita yleensä todetaan lapsipotilailla.

Nuorilla hiirillä tehty tutkimus viittaa siihen, että serotoniin kuljetusmekanismin estäminen vähentää luun kumulatiivista muodostumista. Tämä havainto näyttää sopivan siihen mitä kliinisestikin on todettu. Ei tiedetä, onko tämä vaikutus palautuva.

Toinen nuorilla hiirillä tehty tutkimus (hoidettiin päivinä 4 – 21 syntymän jälkeen) osoitti, että serotoniinin kuljetusmekanismin estäminen vaikutti pitkään hiirten käyttäytymiseen. Tämän vaikutuksen palautuvuudesta ei ole tietoja. Tämän havainnon kliinistä merkitystä ei tunneta.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin:

Mikrokiteinen selluloosa
Esigelatinoitu tärkkelys
Vedetön kolloidinen piiksoidi
Magnesiumstearaatti

Tabletin päällyste:

Polyvinyylialkoholi
Titaanidioksidi (E 171)
Makrogoli
Talkki
Keltainen rautaoksidi (E172)
Indigokarmiinialumiinilakka (E132)
Musta rautaoksidi (E172)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

5 vuotta.

6.4 Säilyvyys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

10, 20, 30, 60 ja 100 tablettia läpipainopakkauksessa (PVC/Al).

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Vitabalans Oy
Varastokatu 8
FI-13500 Hämeenlinna
SUOMI
Puh: +358 3 615 600
Fax: +358 3 618 3130

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

28309

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

08.12.2016

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

2020-04-27

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Fluoxetine Vitabalans 20 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje tablett innehåller fluoxetinhydroklorid motsvarande 20 mg fluoxetin.
För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Filmdragerad tablett.

Ljusgrön, rund, konvex tablett med brytskåra, diameter 9 mm.

Tabletten kan delas i två lika stora doser.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Vuxna:

- Egentliga depressioner.
- Tvångssyndrom.
- Bulimi: som komplement till psykoterapi för att minska hetsätning och självinducerade kräkningar.

Barn och ungdomar från 8 år och äldre:

Måttlig till svår egentlig depression, om depressionen inte svarar på psykologisk terapi efter 4-6 tillfällen. Antidepressiv medicin ska endast erbjudas till barn eller ungdomar med måttlig till svår depression i kombination med samtidig psykologisk terapi.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Egentliga depressioner

Vuxna och äldre: Rekommenderad dos är 20 mg per dag. Doseringen bör ses över och justeras vid behov inom 3 till 4 veckor efter behandlingsstart och därefter när det bedöms kliniskt relevant. Vid otillräcklig effekt av 20 mg kan dosen ökas gradvis upp till högst 60 mg (se avsnitt 5.1) trots att en ökad risk för biverkningar kan föreligga vid högre doser hos vissa patienter. Dosjustering ska göras försiktigt på individuell basis för att hålla patienten på lägsta effektiva dos.

Antidepressiv medicinering bör fortgå i minst 6 månader för att uppnå symtomfrihet.

Tvångssyndrom

Vuxna och äldre: Rekommenderad dos är 20 mg dagligen. Vid otillräcklig effekt av 20 mg kan dosen ökas efter två veckor och sedan gradvis upp till en dos på högst 60 mg, trots att en ökad risk för biverkningar kan föreligga vid högre doser hos vissa patienter.

Om ingen förbättring ses inom 10 veckor bör fluoxetinbehandlingen omprövas. Om ett bra behandlingssvar erhålls kan behandlingen fortsätta vid en dos som är individuellt anpassad. Systematiska studier för att undersöka hur länge behandlingen skall fortgå saknas. Tvångssyndrom är ett kroniskt tillstånd och det är därför rimligt att fortsätta behandlingen längre än 10 veckor hos patienter som ger ett bra behandlingssvar. Dosen skall anpassas noga för var individ och hållas på lägsta effektiva dos. Behovet av behandling skall utvärderas regelbundet. Vissa läkare rekommenderar samtidig beteendeterapi för patienter som svarat bra på farmakoterapi.

Effekt under längre tid (mer än 24 veckor) har inte visats för indikationen tvångssyndrom.

Bulimi

Vuxna och äldre: Rekommenderad dygnsdos är 60 mg.

Effekt under längre tid (mer än 3 månader) har inte visats för indikationen bulimi.

Alla indikationer

Vuxna: Rekommenderad dos kan ökas eller minskas. Doser på mer än 80 mg per dag har inte systematiskt studerats.

Fluoxetin kan ges som enstaka dos eller uppdelad på flera doser, i samband med eller mellan måltider.

När doseringen avbryts finns den aktiva substansen kvar i kroppen i veckor. Detta bör man betänka då behandling påbörjas eller avslutas.

Pediatrik population

Barn och ungdomar 8 års ålder (måttlig till svår egentlig depression)

Behandlingen ska påbörjas och övervakas av specialist. Startdosen är 10 mg per dag. Dosjusteringar ska göras försiktigt, på individuell basis, för att hålla patienten på lägsta effektiva dos.

Efter en till två veckor kan dosen ökas till 20 mg per dag. Erfarenhet från kliniska studier med doser över 20 mg är minimal. Det finns endast begränsade data från behandlingar längre än 9 veckor.

Underviktiga barn

På grund av högre plasmanivåer hos underviktiga barn kan terapeutisk effekt nås vid lägre doser (se avsnitt 5.2).

För pediatrika patienter som svarar på behandling ska behovet av fortsatt behandling efter 6 månader utvärderas. Om ingen klinisk nytta uppnås inom 9 veckor ska behandlingen omprövas.

Äldre

Försiktighet bör iaktas då dosen ökas, och dosen bör vanligtvis inte överskrida 40 mg per dag. Högsta rekommenderade dos är 60 mg per dag.

En lägre dos eller mindre frekvent dosering (t ex 20 mg varannan dag) bör övervägas hos patienter med nedsatt leverfunktion (se avsnitt 5.2) eller hos patienter som intar andra läkemedel som potentiellt kan interagera med fluoxetin (se avsnitt 4.5).

Utsättningsymtom vid avbrytande av behandling med fluoxetin

Abrupt utsättning bör undvikas. När behandling med fluoxetin ska upphöra bör dosen minskas gradvis över en period av minst en till två veckor för att minska risken för utsättningsymtom (se avsnitt 4.4 och 4.8). Om oacceptabla symtom uppstår efter en dosminskning eller i samband med behandlingens avslutande kan en återgång till den tidigare använda dosen övervägas. Därefter kan dosen minskas i långsammare takt.

Administreringsätt

Fluoxetine Vitabalans filmdragerade tabletter är endast för oral administrering.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Fluoxetin är kontraindicerat i kombination med irreversibel, icke-selektiv MAO-hämmare (t.ex. iproniazid) (se avsnitt 4.4 och 4.5).

Fluoxetin är kontraindicerat i kombination med metoprolol som används vid hjärtsvikt (se avsnitt 4.5).

4.4 Varningar och försiktighet

Pediatrik population - Användning hos barn och ungdomar under 18 år

I kliniska studier förekom självmordsrelaterat beteende (självmordsförsök och självmordstankar) och fientlighet (främst aggression, trots och ilska) mer frekvent hos barn och ungdomar som behandlades med antidepressiva läkemedel än hos dem som behandlades med placebo. Fluoxetin ska endast användas hos barn och ungdomar mellan 8 och 18 år för behandling av måttlig till svår egentlig depression och ska inte användas vid andra indikationer. Om man på grundval av kliniska behov ändå beslutar att behandla, ska patienten noggrant övervakas med avseende på uppkomst av självmordssymtom. Dessutom finns endast begränsade uppgifter om säkerhet på lång sikt hos barn och ungdomar, inklusive effekt på tillväxt, könsmognad och kognitiv, känslomässig och beteendemässig utveckling (se avsnitt 5.3).

I en 19-veckors klinisk studie sågs minskad längdtillväxt och viktökning hos barn och ungdomar som behandlades med fluoxetin (se avsnitt 5.1). Det har inte fastställts om det påverkar förmågan att nå normallängd som vuxen. Risken för försenad pubertet kan inte uteslutas (se avsnitt 5.3 och 4.8). Tillväxt och pubertetsutveckling (längd, vikt och utveckling på TANNER-skalan) ska därför övervakas under och efter behandling med fluoxetin. Om någondera är fördröjd ska en remiss till pediatriker övervägas.

I pediatrika studier rapporterades mani och hypomani som vanligt förekommande biverkningar (se avsnitt 4.8). Därför rekommenderas regelbunden övervakning för uppkomst av mani/hypomani. Fluoxetin ska sättas ut hos patienter som går in i manisk fas.

Det är viktigt att förskrivaren noga diskuterar riskerna och nyttan av behandlingen med barnet/den unga personen och/eller dess föräldrar.

Utslag och allergiska reaktioner

Hudutslag, anafylaktiska reaktioner och progredierande systemiska reaktioner, ibland allvarliga (engagerande hud, njure, lever eller lunga) har rapporterats. Fluoxetin skall utsättas vid hudutslag eller andra allergiska symtom där en alternativ etiologi inte kan fastställas.

Kramper

Kramper utgör en potentiell risk med antidepressiva läkemedel. Liksom för andra antidepressiva läkemedel skall försiktighet iaktas vid insättande av fluoxetin till patienter med kramper i anamnesen. Behandlingen skall avbrytas hos alla patienter som får kramper eller där frekvensen krampanfall ökar. Behandling med fluoxetin skall undvikas hos patienter med instabil krampsjukdom/epilepsi, och patienter med kontrollerad epilepsi skall noggrant övervakas (se avsnitt 4.5).

Elektrokonvulsiv behandling (ECT)

Sällsynta fall med långvariga kramper har rapporterats vid ECT-behandling, varför försiktighet tillråds.

Mani

Antidepressiva läkemedel skall användas med försiktighet till patienter med mani/hypomani i anamnesen. Liksom för andra antidepressiva medel skall fluoxetin utsättas hos alla patienter som går in i en manisk fas.

Lever/Njurfunktion

Fluoxetin metaboliseras i hög grad av levern och utsöndras av njurarna. Lägre dos, t ex dosering varannan dag, rekommenderas till patienter med betydande grad av leverdysfunktion. Patienter med svårt nedsatt njurfunktion (GFR < 10 ml/min), dvs. dialyspatienter, visade ingen skillnad i plasmakoncentration av fluoxetin eller norfluoxetin jämfört med kontrollpersoner med normal njurfunktion, efter behandling med fluoxetin 20 mg per dag i 2 månader.

Tamoxifen

Fluoxetin, en potent hämmare av CYP2D6, kan leda till minskad koncentration av endoxifen, en av de viktigaste aktiva metaboliterna av tamoxifen. Därför bör fluoxetin, så långt det är möjligt, undvikas under tamoxifenbehandling (se avsnitt 4.5).

Kardiovaskulära effekter Fall av förlängda QT-intervall och ventrikulär arythmi inklusive torsade de pointes har rapporterats efter att produkten börjat marknadsföras (se avsnitt 4.5, 4.8 och 4.9).

Fluoxetin bör användas med försiktighet hos patienter med tillstånd som medfött förlängt QT-syndrom, ärftlig QT-förlängning eller andra kliniska tillstånd som predisponerar för arytmier (t.ex. hypokalemi, hypomagnesemi, bradykardi, akut hjärtinfarkt eller okompenserad hjärtsvikt) eller ökat exponering för fluoxetin (t.ex. leversvikt).

Om patienter med stabil hjärtsjukdom behandlas, bör en EKG-översyn övervägas innan behandlingen påbörjas.

Om tecken på hjärtarythmi uppstår under behandlingen med fluoxetin ska behandlingen utsättas och en EKG-undersökning genomföras.

Viktmedgång

Viktmedgång kan inträffa hos patienter som får fluoxetin och denna är i regel proportionell mot kroppsvikten vid början av behandlingen.

Diabetes

Hos patienter med diabetes kan behandling med SSRI ge förändringar i blodsockerkontrollen. Hypoglykemi har inträffat under behandling med fluoxetin och hyperglykemi har uppstått efter utsättande. Dosjustering av insulin och/eller perorala diabetesmedel kan erfordras.

Suicid/suicidtankar eller klinisk försämring

Depression är associerat med en ökad risk för suicidtankar, självsador och suicid (självordsrelaterade händelser). Denna risk kvarstår tills signifikant förbättring inträtt. Eftersom förbättring kan utebli under de första behandlingsveckorna, eller uppträder ännu senare, bör patienten följas noggrant till dess förbättring sker. Det är en generell klinisk erfarenhet att suicidrisken kan öka under de tidiga förbättringsfaserna.

Andra psykiska tillstånd för vilka fluoxetin förskrivs kan också vara associerade med ökad risk för suicidalt beteende. Dessa tillstånd kan dessutom vara komorbida med egentlig depression. De försiktighetsmått som iaktas vid behandling av patienter med egentlig depression bör därför också iaktas vid behandling av patienter med andra psykiatriska sjukdomar.

Det är känt att patienter som tidigare uppvisat suicidalitet eller patienter med påtagliga suicidtankar innan behandlingen påbörjas har en ökad risk för suicidtankar eller suicidförsök och bör observeras noga under behandlingen. En meta-analys baserad på placebo-kontrollerade kliniska studier av antidepressiva läkemedel hos vuxna patienter med psykiatriska sjukdomar påvisade en ökad risk för suicidalt beteende under behandling med antidepressiva läkemedel jämfört med placebo hos patienter yngre än 25 år.

Patienter som behandlas med antidepressiva läkemedel, och speciellt sådana som har en hög risk för suicidalt beteende, skall följas noga i de tidiga faserna av behandlingen och vid dosförändringar.

Patienter (och vårdgivare) bör uppmanas att vara observanta på tecken till klinisk försämring, suicidalt beteende/suicidtankar eller andra beteendeförändringar och att omgående kontakta läkare om sådana tecken uppkommer.

Akatisi/psykomotorisk rastlöshet

Behandling med fluoxetin har associerats med utveckling av akatisi som karaktäriseras av en känsla av rastlöshet och psykomotorisk ständig oro, såsom oförmåga att sitta eller stå still. Det uppträder företrädesvis inom de första behandlingsveckorna. Hos patienter som utvecklar dessa symtom kan dosökning vara skadlig.

Sexuell dysfunktion

Selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI) / serotonin- och noradrenalinåterupptagshämmare (SNRI) kan orsaka symtom på sexuell dysfunktion (se avsnitt 4.8). Det har förekommit rapporter om långvarig sexuell dysfunktion där symtomen har kvarstått trots utsättning av SSRI-/SNRI-preparat.

Utsättningssymtom vid avbrytande av SSRI-behandling

Utsättningssymtom vid avbrytande av behandling är vanligt förekommande, särskilt om det har skett abrupt (se avsnitt 4.8). I kliniska studier har biverkningar setts vid behandlingsavslut hos uppskattningsvis 60 % av patienterna i både fluoxetin- och placebogrupporna. Av dessa biverkningar var 17 % i fluoxetingruppen och 12 % i placebogruppen svåra.

Risken för utsättningssymtom kan vara beroende av flera faktorer, inklusive behandlingens duration och dosering samt hastigheten med vilken dosen reduceras. Yrsel, känselstörningar (inklusive parestesier), sömnstörningar (inklusive sömnlöshet och intensiva drömmar), asteni, agitation eller oro, illamående och/eller kräkningar, tremor och huvudvärk är de vanligaste rapporterade reaktionerna. Vanligtvis är dessa symtom milda till moderata men kan hos vissa patienter vara svåra. De uppträder vanligtvis under de första dagarna efter avbrytande av behandling. I allmänhet är dessa symtom övergående och upphör vanligtvis inom 2 veckor, även om de hos vissa individer kan vara långvariga (2-3 månader eller längre). Det rekommenderas därför att fluoxetin trappas ut gradvis under en period av minst en till två veckor, beroende på patientens behov (se ”*Utsättningssymtom vid avbrytande av behandling med fluoxetin*”, avsnitt 4.2).

Blödningar

Blödningar från huden, t ex ekkymos och purpura, har rapporterats vid behandling med SSRI-läkemedel. Ekkymos har rapporterats som en mindre vanlig biverkan av fluoxetin. Andra blödningar (t ex gynekologiska blödningar, blödningar från mag-tarmkanalen och andra hud- och slemhinneblödningar) har rapporterats i sällsynt fall. Försiktighet bör iaktas hos patienter som får SSRI-preparat, särskilt i kombination med orala antikoagulantia eller läkemedel som påverkar trombocytfunktionen (t ex atypiska neuroleptika som klozapin, fentiazinderivat, de flesta tricykliska antidepressiva, acetylsalicylsyra, icke-steroida antiinflammatoriska/antireumatiska medel (NSAID)) eller andra läkemedel som kan öka blödningsrisken. Försiktighet bör även iaktas hos patienter med känd blödningsbenägenhet (se avsnitt 4.5).

Mydriasis

Mydriasis has rapporterats i samband med fluoxetin. Därför bör försiktighet iaktas vid förskrivning av fluoxetin till patienter med förhöjt intraokulärt tryck eller med risk för akut trångvinkelglaukom.

Serotonergt syndrom eller reaktioner som liknar malignt neuroleptika-syndrom

I sällsynta fall har serotonergt syndrom eller reaktioner som liknar malignt neuroleptikasyndrom rapporterats i samband med fluoxetinbehandling, särskilt då det kombinerats med andra serotonerga läkemedel (bl a L-tryptofan) och/eller neuroleptika (se avsnitt 4.5). Eftersom dessa syndrom kan leda till potentiellt livshotande tillstånd, skall fluoxetin utsättas om de inträffar. Dessa reaktioner karaktäriseras av komplexa symtom som hypertermi, rigiditet, myoklonus, autonom instabilitet, eventuellt med snabba växlingar i vitala funktioner,

förändringar i mental status som omfattar förvirring, irritabilitet och häftig agitation, vilka kan utvecklas till delirium och koma. Symtomatisk behandling skall insättas om detta inträffar.

Irreversibla icke-selektiva monoaminoxidashämmare (t.ex. iproniazid)

Några fall av allvarliga och ibland dödliga reaktioner har rapporterats hos patienter som fått SSRI i kombination med en irreversibel icke-selektiv MAO-hämmare.

Dessa fall var påminnande om serotonergt syndrom (vilket kan likna och diagnosticeras som malignt neuroleptika-syndrom). Sådana reaktioner kan behandlas med cyproheptadin eller dantrolen. Interaktion med en MAO-hämmare omfattar symptom som: hypertermi, rigiditet, myoklonus, autonom instabilitet, eventuellt med snabba växlingar i vitala funktioner, förändringar i mental status som omfattar förvirring, irritabilitet och häftig agitation, vilka kan utvecklas till delirium och koma.

Därför är fluoxetin kontraindicerat i kombination med en irreversibel icke-selektiv MAO-hämmare (se avsnitt 4.3). På grund av att effekten av den senare varar i två veckor så får behandling med fluoxetin endast påbörjas två veckor efter behandling med en irreversibel, icke-selektiv MAO-hämmare. På samma sätt bör minst 5 veckor förflyta efter avslutad behandling med fluoxetin innan påbörjar en behandling med en irreversibel, icke-selektiv MAO-hämmare.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Interaktionsstudier har endast genomförts hos vuxna.

Halveringstid

Både fluoxetin och norfluoxetin har långa halveringstider (se avsnitt 5.2), vilket bör beaktas vid bedömning av farmakodynamiska eller farmakokinetiska interaktioner med andra läkemedel (t ex vid byte från fluoxetin till andra antidepressiva).

Kontraindicerade kombinationer

Irreversibla, icke-selektiva MAO-hämmare (t.ex. iproniazid):

Några fall av allvarliga och ibland dödliga reaktioner har rapporterats hos patienter som fått SSRI i kombination med en irreversibel icke-selektiv MAO-hämmare.

Dessa fall var påminnande om serotonergt syndrom (vilket kan likna och diagnosticeras som malignt neuroleptika-syndrom). Sådana reaktioner kan behandlas med cyproheptadin eller dantrolen. Interaktion med en MAO-hämmare omfattar symptom som: hypertermi, rigiditet, myoklonus, autonom instabilitet, eventuellt med snabba växlingar i vitala funktioner, förändringar i mental status som omfattar förvirring, irritabilitet och häftig agitation, vilka kan utvecklas till delirium och koma.

Därför är fluoxetin kontraindicerat i kombination med en irreversibel icke-selektiv MAO-hämmare (se avsnitt 4.3). På grund av att effekten av den senare varar i två veckor så får behandling med fluoxetin endast påbörjas två veckor efter behandling med en irreversibel, icke-selektiv MAO-hämmare. På samma sätt bör minst 5 veckor förflyta efter avslutad behandling med fluoxetin innan påbörjar en behandling med en irreversibel, icke-selektiv MAO-hämmare.

Metoprolol vid hjärtsvikt

Risk för biverkningar av metoprolol, inklusive kraftig bradykardi, kan ökas på grund av en hämning av dess metabolism av fluoxetin (se avsnitt 4.3).

Ej rekommenderade kombinationer

Tamoxifen

Farmakokinetisk interaktion mellan CYP2D6-hämmare och tamoxifen, som visar på en minskning av plasmanivåerna på 65-75% av en av de mer aktiva formerna av tamoxifen, d.v.s. endoxifen, har rapporterats i litteraturen. Minskad effekt av tamoxifen har rapporterats vid samtidig användning av vissa SSRI-antidepressiva i vissa studier. Eftersom en minskad effekt av tamoxifen inte kan uteslutas, bör samtidig administrering med potenta CYP2D6-hämmare (inklusive fluoxetin) om möjligt undvikas (se avsnitt 4.4).

Alkohol

Fluoxetin gav ingen förhöjning av alkoholhalten i blodet eller någon förstärkning av alkoholens effekter i konventionella undersökningar. Kombination av SSRI och alkohol rekommenderas dock ej.

MAO-A-hämmare inklusive linezolid och metyltioninklorid (metylenblått)

risk för serotonergt syndrom inklusive diarré, takykardi, svettning, tremor, förvirring eller koma. Om samtidig användning av dessa verksamma ämnen med fluoxetin inte kan undvikas, bör en noggrann klinisk övervakning utföras och dessa verksamma ämnen bör inledas med de lägsta rekommenderade doser (se avsnitt 4.4).

Mequitazin

Risken för biverkningar i samband med mequitazine (såsom QT-förlängning) kan öka på grund av att fluoxetin hämmar dess metabolism.

Kombinationer som kräver försiktighet

Fenytoin

I kombination med fluoxetin har förändringar i blodkoncentrationen observerats. I vissa fall har toxiska manifestationer förekommit. Man bör överväga konservativ titrering av fenytoin och följa klinisk status.

Serotonerga läkemedel (litium, tramadol, triptaner, tryptofan, selegilin (MAO-B), Johannesört (Hypericum perforatum))

Fall av lindrigt serotonergt syndrom har förekommit då serotoninåterupptagshämmare har administrerats tillsammans med med läkemedel som också har serotonerg effekt. Därför bör samtidig användning av fluoxetin och dessa läkemedel ske med försiktighet, och med närmare och tätare klinisk övervakning (se avsnitt 4.4).

QT-förlängning

Farmakokinetiska och farmakodynamiska studier mellan fluoxetin och andra läkemedel som förlänger QT-intervallet har inte utförts. En additiv effekt av fluoxetin och dessa läkemedel kan inte uteslutas. Därför bör samtidig administrering av fluoxetin och läkemedel som förlänger QT-intervallet, såsom klass IA och III antiarytmika, antipsykotika (t.ex. fentiazinderivat, pimozid, haloperidol), tricykliska antidepressiva, vissa antimikrobiella medel (t.ex. sparfloxacin, moxifloxacin, erytromycin IV, pentamidin), antimalariabehandling särskilt halofantrin, vissa antihistaminer (astemizol, mizolastin), användas med försiktighet (se avsnitt 4.4, 4.8 och 4.9).

Läkemedel som påverkar hemostasen (orala antikoagulantia, oavsett mekanism, trombocyttaggregationshämmare inklusive acetylsalicylsyra och NSAID)

Risk för ökad blödning. Klinisk övervakning och tätare kontroller av INR med orala antikoagulantia bör genomföras. En dosjustering under behandling med fluoxetin och efter avslutad behandling kan vara lämpligt (se avsnitt 4.4 och 4.8).

Cyproheptadin

Det finns enstaka rapporterade fall av minskad antidepressiv effekt av fluoxetin vid användning i kombination med cyproheptadin.

Läkemedel som inducerar hyponatremi

Hyponatremi är en oönskad effekt av fluoxetin. Användning i kombination med andra läkemedel förknippade med hyponatremi (t.ex. diuretika, desmopressin, karbamazepin och oxkarbazepin) kan leda till en ökad risk (se avsnitt 4.8).

Läkemedel som sänker epileptogena tröskeln

Kramper är en önskad effekt av fluoxetin. Användning i kombination med andra läkemedel som kan sänka kramptröskeln (t.ex. TCA, andra SSRI, fenotiaziner, butyrofenoner, meflokin, klorokin, bupropion, tramadol) kan leda till en ökad risk.

Andra läkemedel som metaboliseras av CYP2D6

Fluoxetin är en kraftig inhibitor av CYP 2D6-enzymet, därför kan samtidig administrering av läkemedel som också metaboliseras av detta enzymesystem leda till läkemedelsinteraktioner. Särskilt de som har ett snävt terapeutiskt index (som t ex flekainid, propafenon och nebivolol) och de som titreras, men också atomoxetin, karbamazepin, tricykliska antidepressiva och risperidon. De bör påbörjas vid eller justeras till den lägre delen av dosintervallet. Detsamma kan även gälla om fluoxetin har intagits under de fem föregående veckorna.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Några epidemiologiska studier visar en riskökning för kardiovaskulära missbildningar i samband med användning av fluoxetin under graviditetens första tre månader. Den bakomliggande mekanismen är okänd. Risken för kardiovaskulär defekt hos barnet efter maternell exponering av fluoxetin bedöms vara omkring 2 på 100, vilket kan jämföras med en förväntad risk på 1 av 100 i den allmänna befolkningen.

Epidemiologiska data tyder på att användning av SSRI vid graviditet, särskilt i slutet av graviditeten, kan öka risken för persistent pulmonell hypertension hos den nyfödde (PPHN). Den observerade risken var ungefär 5 fall per 1000 graviditeter. Hos de som inte använder SSRI förekommer 1 till 2 fall PPHN per 1000 graviditeter.

Fluoxetin kan användas under graviditet men försiktighet tillråds, särskilt under sen graviditet eller strax före förlossning, eftersom följande effekter har rapporterats hos nyfödda: Irritabilitet, tremor, hypotoni, ihållande gråt, svårigheter att ammas eller sova. Dessa symtom kan tyda på antingen serotonerga effekter eller utsättningsyndrom. Tidpunkten för dessa symtom och varaktigheten kan relateras till den långa halveringstiden för fluoxetin (4–6 dagar) och dess aktiva metabolit, norfluoxetin (4–16 dagar).

Amning

Fluoxetin och dess metabolit norfluoxetin passerar över i modersmjölk. Biverkningar har rapporterats hos barn som ammas. Om behandling med fluoxetin bedöms nödvändig bör avbrytande av amningen övervägas. Om amningen fortsätter, bör lägsta effektiva dos förskrivas.

Fertilitet

Data från djurstudier har visat att fluoxetin kan påverka kvaliteten på sperma (se avsnitt 5.3)

Fall från humanstudier med några SSRI preparat har visat att en påverkan på spermakvaliteten är reversibel. Man har hittills inte sett någon påverkan på fertilitet hos människa.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Fluoxetin har ingen eller obetydlig effekt på förmågan att köra bil och använda maskiner. Fluoxetin har inte visat sig påverka psykomotoriska funktioner hos friska försökspersoner, men alla psykofarmaka kan dock försämra omdömesförmåga och körskicklighet. Patienterna skall rådas att undvika bilkörning och användning av farliga maskiner tills man är tillräckligt säker på att prestationsförmågan inte påverkas.

4.8 Biverkningar

a) Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De vanligaste rapporterade biverkningarna för patienter som behandlades med fluoxetin var huvudvärk, illamående, sömnlöshet, trötthet och diarré.

Intensitet och frekvens av biverkningarna kan avta efter en tids behandling, och behandlingen behöver i allmänhet inte avbrytas på grund av biverkningar.

b) Lista på biverkningar

Listan nedan beskriver biverkningar som setts med fluoxetinbehandling hos vuxna och pediatrika patienter. Några av dessa biverkningar är samma som rapporterats för andra SSRI.

Följande frekvenser har beräknats från kliniska prövningar (n = 9 297) och spontanrapporter.

Frekvensangivelser: Mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$).

7	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta
<i>Blodet och lymfsystemet</i>				
				Thrombocytopeni Neutropeni Leukopeni
<i>Immunsystemet</i>				
				Anafylaktisk reaktion Serumsjuka
<i>Endokrina systemet</i>				
				Inadekvat insöndring av antidiuretiskt hormon
<i>Metabolism och nutrition</i>				
		Aptitminskning ¹		Hyponatremi
<i>Psykiska störningar</i>				
Insomni ²	Ångest Nervositet Rastlöshet Anspänning Minskad libido ³ Sömnstörningar Onormala drömmar ⁴	Depersonalisering Förhöjd sinnesstämning Euforisk sinnesstämning Onormala tankar Onormal orgasm ⁵ Bruxism Suicidala tankar och beteende ⁶		Hypomani Mani Hallucinationer Agitation Panikattacker Förvirring Stamning Agression
<i>Centrala och perifera nervsystemet</i>				
Huvudvärk	Koncentrations- svårigheter Yrsel Dysgeusi Letargi Somnolens ⁷ Tremor	Psykomotorisk hyperaktivitet Dyskinesi Ataxi Balansstörning Myoklonus Minnesförsämring		Kramper Akatisi Buccoglossalt syndrom Serotonergt syndrom
<i>Ögon</i>				
	Dimsyn	Mydriasis		
<i>Öron och balansorgan</i>				

		Tinnitus	
<i>Hjärtat</i>			
	Hjärtklappning		Ventrikulär arytmi inklusive Torsades de pointes, QT-förlängning på EKG
<i>Blodkärl</i>			
	Rodnad ⁸	Hypotoni	Vaskulit Vasodilatation
<i>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</i>			
	Gäspningar	Dyspné Näsblödning	Faryngit Pulmonella komplikationer (inflammatoriska processer av varierande histopatologi och/eller fibros) ⁹
<i>Magtarmkanalen</i>			
Diarré Illamående	Kräkningar Dyspepsi Muntorrhet	Dysfagi Gastrointestinala blödningar ¹⁰	Esofageal smärta
<i>Lever och gallvägar</i>			
			Idiosynkratisk hepatit
<i>Hud och subkutan vävnad</i>			
	Hudutslag ¹¹ Urtikaria Klåda Hyperhidros	Alopeci Ökad benägenhet för blåmärken Kallsvettning	Angioödem Ekkymos Fotosensitivetsreaktion Purpura Erythema multiforme Stevens-Johnsons syndrom Toxisk epidermal nekrolys (Lyells syndrom)
<i>Muskuloskeletala systemet och bindväv</i>			
	Artralgi	Muskelryckningar	Myalgi
<i>Njurar och urinvägar</i>			
	Frekvent urinering ¹²	Dysuri	Urinretention Miktionsbesvär
<i>Reproduktionsorgan och bröstkörtel</i>			
	Gynekologisk blödning ¹³ Erektill dysfunktion Ejakulationsstörningar ¹⁴	Sexuell dysfunktion	Galaktorré Hyperprolaktinemi Priapism
<i>Allmänna symptom och/eller symptom vid administreringsstället</i>			
Utmattnings ¹⁵	Nervositet Frossa	Sjukdomskänsla Känna sig onormal	Mucosal blödning

		Känna sig kall Känna sig varm	
<i>Undersökningar</i>			
	Viktminskning		Ökade transaminasvärden Ökat Gamma GT-värde

¹ Inklusive anorexi

² Inkluderar tidigt uppvaknande på morgonen, insomningssvårigheter (både initialt och under natten)

³ Inkluderar förlust av libido

⁴ Inkluderar mardrömmar

⁵ Inkluderar anorgasmi

⁶ Inkluderar genomfört självmord, depression med självmordstankar, avsiktlig självskada, självskadetankar, självmordsbeteende, självmordstankar, självmordsförsök, morbida tankar, självskadebeteende. Dessa symtom kan bero på underliggande sjukdom

⁷ Inkluderar hypersomni, sedation

⁸ Inkluderar värmevallningar

⁹ Inkluderar atelektas, interstitiell lungsjukdom, pneumonit

¹⁰ Innehåller oftast gingivalblödning, hematemes, hematochezi, rektal blödning, hemorragisk diarré, melena, och magsårsblödning

¹¹ Inkluderar erytem, exfoliativa utslag, värmeutslag, utslag, erytematösa utslag, follikulära utslag, generella utslag, fläckvisa utslag, makula-papulösa utslag, mässlingliknande hudutslag, knotttriga utslag, kliande utslag, vesikulära utslag, erytemutslag i naveln

¹² Inkluderar pollakisuri

¹³ Inkluderar cervixblödning, livmoderdysfunktion, uterinblödning, genital blödning, menometrorragi, menorragi, metrorragi, polymenorré, postmenopausal blödning, vaginal blödning

¹⁴ Inkluderar ejakulationssvikt, utlösningssvikt, tidig utlösning, fördröjd utlösning, retrograd ejakulation

¹⁵ Inkluderar asteni

c) Beskrivning av utvalda biverkningar

Självmod/självmodstankar eller klinisk försämring: Fall av suicidtankar och suicidalt beteende har rapporterats under behandling med fluoxetin eller direkt efter avslutad behandling (se avsnitt 4.4).

Benfraktur: Epidemiologiska studier som främst har utförts på patienter 50 år och äldre, visar en ökad risk för benfraktur hos patienter som behandlas med SSRI och TCA. Mekanismen är okänd.

Utsättningsymtom som har setts vid avbrytande av SSRI-behandling

Avbrytande av fluoxetin (särskild när det sker abrupt) medför ofta utsättningsymtom. Yrsel, känselstörningar (inklusive parestesi), sömnstörningar (inklusive insomnia och intensiva drömmar), asteni, agitation eller ångest, illamående och/eller kräkningar, tremor och huvudvärk är de vanligast rapporterade reaktionerna. I allmänhet är dessa symtom milda till moderata och upphör spontant, men hos vissa patienter kan de vara svåra och/eller ha förlängd duration (se avsnitt 4.4). Därför rekommenderas ett stegvis utsättande när behandlingen med fluoxetin ska avbrytas (se avsnitt 4.2 och 4.4)

d) Pediatrik population (se avsnitten 4.4 och 5.1)

Biverkningar som har rapporterats specifikt i denna population eller i en annan frekvens i denna population beskrivs nedan. Frekvenserna för dessa händelser baserar sig på pediatrik exponering i kliniska studier (n = 610).

I kliniska studier som utförts på barn har självmordsrelaterat beteende (självmordsförsök och självmordstankar), fientlighet (rapporterade händelser var: ilska, irritation, aggression, upphetsning, aktiveringssyndrom), maniska reaktioner, bl.a. mani och hypomani (inga tidigare episoder hade rapporterats)

hos dessa patienter) och näsblödning rapporterades i mycket vanliga fall och observerades mera frekvent hos barn och ungdomar som behandlats med antidepressiva jämfört med dem som behandlades med placebo. Enstaka fall av tillväxthämning har också rapporterats från klinisk användning (se också avsnitt 5.1).

I pediatrika kliniska studier förknippades fluoxetinbehandling med en minskning i nivåerna av alkalinfosfatas.

Enstaka fall av biverkningar som möjligen kan indikera en försenad könsmognad eller sexuell dysfunktion har rapporterats från pediatrik klinisk användning. (Se också avsnitt 5.3).

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Symtom

Överdoser av enbart fluoxetin har vanligen ett mildt förlopp. Symtomen inkluderar illamående, kräkning, kramper, kardiovaskulär dysfunktion, vilket inkluderar allt från asymtomatisk arytm (inkluderande nodal rytm och ventrikulära arytmier) eller EKG-förändringar som indikerar QTc-förlängning till hjärtstillestånd (inklusive mycket sällsynta fall av torsades de pointes), pulmonell dysfunktion och tecken på förändringar i CNS-status, som kan variera från excitation till koma. Dödsfall i samband med överdosering av enbart fluoxetin har varit ytterst sällsynt.

Behandling

Övervakning av hjärt- och vitala funktioner rekommenderas tillsammans med allmän symtomatisk och understödande behandling. Det finns ingen specifik antidot.

Påskyndad diures, dialys, hemoperfusion och transfusion har sannolikt ingen effekt. Aktivt kol, som kan användas tillsammans med sorbitol, kan vara lika effektivt eller effektivare än kräkning eller magsköljning. Vid behandling av överdoseringen bör man tänka på att flera läkemedel kan vara involverade. Patienter som har intagit stora kvantiteter av tricykliska antidepressiva och även har tagit eller nyligen tagit fluoxetin kan fordra längre tids medicinska övervakning.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antidepressivum, selektiv serotoninåterupptagshämmare
ATC-kod N06AB03

Fluoxetin är en selektiv hämmare av serotoninåterupptaget, och detta anses sannolikt vara verkningsmekanismen. Fluoxetin har praktiskt taget ingen affinitet till andra receptorer som α_1 -, α_2 - och β -adrenerga receptorer, serotonerga, dopaminerga, histamin₁-, muskarin- och GABA-receptorer.

Egentliga depressioner: De kliniska studierna har utförts mot placebo och aktiva kontroller. Fluoxetin har visat signifikant bättre effekt än placebo mätt på Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D). I dessa

studier visade fluoxetin en signifikant högre grad av klinisk respons (definierat som en 50-procentig reduktion av HAM-D-poäng) och remission, jämfört med placebo.

Dosrespons: I studier med fasta doser på patienter med egentlig depression är det en flack dos-responskurva, som inte tyder på att det är en fördel, vad gäller effekt, att använda högre dos än rekommenderat. I klinisk praxis har det dock visats att upptitrering kan vara fördelaktig för vissa patienter.

Tvångssyndrom: I korttidsstudier (kortare än 24 veckor) har fluoxetin visat signifikant bättre effekt än placebo. Effekt kunde visas vid dosen 20 mg per dag, men högre doser (40 eller 60 mg per dag) visade bättre respons. I långtidsstudier (tre korttidsstudier med förlängningsfas och en profylaktisk studie för att förhindra återfall) har ingen effekt visats.

Bulimi: I korttidsstudier (kortare än 16 veckor) av patienter i öppenvård som uppfyllde DSM-III-R-kriterier för bulimia nervosa, har fluoxetin 60 mg per dag visat signifikant bättre effekt än placebo, vad gäller reduktion av hetsätning och självrensning. Inga slutsatser kan dock dras vad beträffar långtidseffekt.

Två placebokontrollerade studier har genomförts hos patienter som uppfyllt Pre-Menstrual Dysphoric Disorder (PMDD) diagnoskriterier enligt DSM-IV. Patienterna inkluderades om de hade symtom som var av sådan svårighetsgrad att de försämrade de sociala funktionerna och påverkade arbetet samt relationer till andra personer. Patienter som använde p-piller exkluderades. I den första studien, där 20 mg gavs kontinuerligt i 6 cykler, konstaterades förbättring i de primära effektparametrarna (irritabilitet, oro och dysfori). I den andra studien med intermitterande lutealfas-dosering (20 mg dagligen i 14 dagar) i 3 cykler, erhöles förbättring i den primära effektparametern (Daily Record of Severity of Problems score). Definitiva slutsatser vad beträffar effekt och behandlingens längd kan dock ej dras från dessa studier.

Egentlig depression (barn och ungdomar): Kliniska studier på barn och ungdom från 8 års ålder har utförts gentemot placebo. Fluoxetin, i doser om 20 mg, har visat sig vara signifikant mer effektiv än placebo i två pivotala korttidsstudier där reduktion av totalpoängen på CDRS-R skalan (Childhood Depression Rating Scale-Revised) och CGI-I skalan (Clinical Global Impression of Improvement) uppmättes. I båda studierna uppfyllde patienterna kriterierna för måttlig till svår egentlig depression (DSM-III eller DSM-IV) vid tre olika bedömningar av barnpsykiatriker. Effekten av fluoxetin i dessa studier kan bero på att patientpopulationen var selekterad (en grupp där inget spontant tillfrisknande inom 3-5 veckor skett och depressionen kvarstod trots betydande vårdinsatser). Det finns endast begränsade data beträffande säkerhet och effekt från behandling längre än 9 veckor. I allmänhet var effekten av fluoxetin blygsam. Det påvisades en statistiskt signifikant skillnad i responsfrekvens (primär effektvariabel, definierad som en 30-procentig nedgång i CDRS-R poäng) i en av de två pivotala studierna (58 % för fluoxetin jämfört med 32% för placebo, $p=0,013$ respektive 65% för fluoxetin jämfört med 54 % för placebo, $p=0,093$). I dessa två studier var de genomsnittliga absoluta förändringarna i CDRS-R från baseline till studiens slut: 20 för fluoxetin jämfört med 11 för placebo, $p=0,002$ respektive 22 för fluoxetin jämfört med 15 för placebo, $p<0,001$.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Fluoxetin absorberas väl från mag-tarmkanalen efter oral administrering. Biotillgängligheten påverkas ej av födointag.

Distribution

Fluoxetin binds i hög grad till plasmaproteiner (ca 95 %) och distribueras i stor omfattning (distributionsvolym: 20-40 l/kg). Jämnviktskoncentrationen i plasma uppnås efter dosering i flera veckor. Jämnviktskoncentrationen efter längre tids dosering är liknande den som ses efter 4-5 veckor.

Metabolism

Fluoxetin har en icke-linjär farmakokinetisk profil med första-passage-effekt i levern. Maximal plasmakoncentration uppnås i allmänhet 6-8 timmar efter administrering. Fluoxetin metaboliseras i stor utsträckning av det polymorfa enzymet CYP2D6. Fluoxetin metaboliseras huvudsakligen i levern till den aktiva metaboliten norfluoxetin (demetylfluoxetin), genom demetylering.

Elimination

Halveringstiden för eliminationen är 4–6 dagar för fluoxetin och 4–16 dagar för norfluoxetin. Dessa långa halveringstider gör att läkemedlet finns kvar i kroppen 5-6 veckor efter det att medicineringen upphört. Utsöndringen sker huvudsakligen (omkring 60 %) via njurarna. Fluoxetin utsöndras i bröstmjölk.

Riskgrupper

Äldre: Kinetiken är ej förändrad hos friska, äldre personer jämfört med yngre.

Barn och ungdomar: Den genomsnittliga fluoxetinkoncentrationen hos barn är cirka dubbelt så hög som den som ses hos ungdomar och den genomsnittliga norfluoxetinkoncentrationen är cirka 1,5 gånger högre. Plasmakoncentrationen vid steady state är beroende av kroppsvikt och är högre hos barn med låg kroppsvikt (se avsnitt 4.2). Liksom hos vuxna ackumuleras fluoxetin och norfluoxetin i stor utsträckning efter upprepade orala doser. Steady state koncentrationer uppnås inom 3 till 4 veckor vid daglig dosering.

Leverinsufficiens: Vid nedsatt leverfunktion (alkoholrelaterad cirros) förlängs fluoxetins och norfluoxetins halveringstider till 7 respektive 12 dagar. En lägre dos eller mindre frekvent dosering bör övervägas.

Njurinsufficiens: Kinetiken förändrades ej, jämfört med friska försökspersoner, efter en engångsdos av fluoxetin till patienter med lätt och måttligt nedsatt njurfunktion samt sådana som saknar njurfunktion (anuri). Efter upprepade dosering kan dock en ökning av steady-state-nivån observeras.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Det finns inget som tyder på karcinogenicitet eller mutagenicitet i djurstudier eller *in vitro*.

Djurstudier hos vuxna djur

I en 2-generation råttreproduktions studie, gav inte fluoxetin upphov till några negativa effekter på parning eller fertilitet hos råttorna, var inte teratogent och påverkade inte tillväxt, utveckling, eller reproduktionen hos avkomman. Koncentrationen fluoxetin i den mat som gavs till råttorna var ungefär ekvivalent med 1,5, 3,9 och 9,7 mg fluoxetin/kg kroppsvikt. Hanmöss som behandlats dagligen under tre månader med fluoxetin i maten i doser ungefär ekvivalent med 31 mg/kg, visade minskad testikelvikt och hypospermatogenes. Dock överskred dessa doser, maximalt tolererad dos (MTD) eftersom man såg signifikanta tecken på toxicitet.

I en toxikologisk studie på unga CD-råttor gav administrering av 30 mg fluoxetinhydroklorid per kg och dag mellan dag 21 till 90 efter födelsen upphov till irreversibel testikeldegeneration och nekros, epitelial vakuolisering av epididymis, omogenhet och inaktivitet av honans reproduktionsorgan och nedsatt fertilitet. Försenad könsognad förekom hos hanråttor (10 och 30 mg/kg/dag) och honråttor (30 mg/kg/dag). Betydelsen av dessa resultat för människa är okänd. Råttor som fick 30 mg/kg hade också kortare lårben jämfört med en kontrollgrupp samt degeneration, nekros och regeneration av skelettmuskulaturen. Uppnådda plasmanivåer hos djur var vid dosen 10 mg/kg/dag cirka 0,8 till 8,8 gånger (fluoxetin) respektive 3,6 till 23,2 gånger (norfluoxetin) högre än dem som vanligen sågs hos barn. Vid 3 mg/kg/dag var plasmanivåerna hos djur cirka 0,04 till 0,5 gånger (fluoxetin) respektive 0,3 till 2,1 gånger (norfluoxetin) högre än dem som uppnåtts hos barn.

En studie på unga möss antyder att hämning av serotonintransportören förhindrar benbildningstillväxten. Detta förefaller stödjas av kliniska fynd. Huruvida effekten är reversibel har inte fastställts.

En annan studie på unga möss (behandlade dag 4 till 21 efter födelsen) har visat att hämning av serotonintransportören har långvariga effekter på mössens beteende. Det finns ingen information om denna effekt är reversibel. Klinisk relevans av detta fynd har inte fastställts.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna:

Cellulosa, mikrokristallin
Stärkelse, pregelatiniserad
Kiseldioxid, kolloidal vattenfri
Magnesiumstearat

Tablettdragering:

Polyvinylalkohol
Titandioxid (E 171)
Makrogol
Talk
Gul järnoxid (E 172)
Indigokarmin (E 132)
Svart järnoxid (E 172)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

5 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Detta läkemedel kräver inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

10, 20, 30, 60 och 100 tabletter i blister (PVC/Al).

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Vitalans Oy
Varastokatu 8
FI-13500 Hämeenlinna

FINLAND

Tel: +358 3 615 600

Fax: +358 3 618 3130

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

28309

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

08.12.2016

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2020-04-27