

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Fluoxone 20 mg tabletti, päällystetty

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi päällystetty tabletti sisältää fluoksetiinihydrokloridia vastaten 20 mg: fluoksetiinia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, päällystetty.

Soikea päällystetty tabletti, jossa vihreä ja kermanvalkoinen liivatepäällyste

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Aikuiset:

Vakavat masennustilat.

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

Keskivaikeat tai vaikeat vakavat 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 tämä samalla yhdistetään psykoterapiaan.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Vakavat masennustilat

Aikuiset ja vanhuksat: Suositeltu annos on 20 mg vuorokaudessa. Annoksen sopivuutta on arvioitava ja annosta muutettava tarvittaessa 3–4 viikon kuluessa hoidon aloittamisesta sekä myöhemminkin kliinisen tarpeen mukaan. Vaikka suuremmat annokset saattavat lisätä haittavaikutusriskiä, annos voidaan suurentaa vähitellen 60 mg:n maksimiannokseen asti potilaille, jotka eivät saa riittävää vastetta 20 mg:n annokseen (ks. kohta 5.1). Annosta on säädettävä varovasti ja yksilöllisesti, ja potilaan ylläpitoannoksen on oltava pienin tehokas annos.

Masennuspotilaiden hoidon on kestävä riittävän pitkään, vähintään kuuden kuukauden ajan, jotta oireettomuus voidaan varmistaa.

Suosittelua annosta voidaan suurentaa tai pienentää. Yli 80 mg:n vuorokausiannoksia ei ole tutkittu systemaattisesti.

Kun fluoksetiinilääkitys lopetetaan, elimistössä on aktiivista lääkeainetta vielä useita viikkoja. Tämä on pidettävä mielessä, kun hoitoa aloitetaan tai lopetetaan.

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

Erikoislääkärin tulee aloittaa hoito ja seurata sitä. Aloitusannos on 10 mg vuorokaudessa eli puolikas päällystetty tabletti. Annosta on säädettävä varovasti ja yksilöllisesti, ja potilaan ylläpitoannoksen on oltava pienin tehokas annos.

Annos voidaan suurentaa 20 mg:aan vuorokaudessa yhden tai kahden viikon kuluttua. Kliinisistä tutkimuksista on saatu hyvin vähän kokemusta yli 20 mg:n vuorokausiannoksista. Yli 9 viikon kestoisesta hoidosta on vain vähän tietoja.

Pienipainoiset lapset:

Pienipainoisilla lapsilla lääkepitoisuus plasmassa on suurempi kuin muilla, ja siksi pienehköt lääkeannokset saattavat riittää hoitovasteen saamiseen (ks. kohta 5.2).

Jos lapsipotilas ei saa vastetta hoitoon, on arvioitava 6 kuukautta pidempään kestävä hoidon tarve. Jos hoitovastetta ei saada 9 hoitoviikon jälkeen, hoitoa on harkittava uudelleen.

Iäkkäät potilaat: Annoksen suurentamisessa on oltava varovainen eikä yli 40 mg:n vuorokausiannoksia yleensä suositella. Suurin suositeltu annos on 60 mg/vrk.

Annoksen pienentämistä tai annosvälien pidentämistä (esim. 20 mg joka toinen päivä) on harkittava potilaille, joilla on maksan vajaatoimintaa (ks. kohta 5.2) sekä potilaille, jotka käyttävät samanaikaisesti lääkkeitä, joilla voi olla yhteisvaikutuksia Fluoxone-tablettien kanssa (ks. kohta 4.5).

Fluoksetiinihoidon lopettamisen yhteydessä ilmaantuvat vieroitusoireet: Lääkityksen äkillistä keskeyttämistä on vältettävä. Kun fluoksetiinihoito lopetetaan, annostusta on pienennettävä vähitellen vähintään yhden tai kahden viikon ajan vieroitusoireiden riskin pienentämiseksi (ks. Kohta 4.4 ja kohta 4.8). Jos potilaalle ilmaantuu hoidon lopettamisen yhteydessä tai annoksen pienentämisen seurauksena häiritseviä oireita, potilaalle aiemmin määrätyn annoksen käytön aloittamista uudelleen voidaan harkita. Lääkäri voi tämän jälkeen jatkaa annostuksen pienentämistä aiempaa hitaammin.

Antotapa

Suun kautta

Fluoksetiini voidaan antaa kerta-annoksena tai pienempiin annoksiin jaettuna, aterioiden yhteydessä tai aterioiden välillä.

Oraaliliuos on saatavilla muille valmisteille.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- yhdistelmänä irreversiibelin, epäselektiivisen monoamiinioksidaasin estäjän (esim. iproniatsidin) kanssa on vasta-aiheista (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).
- yhdistelmänä sydämen vajaatoiminnan hoitoon käytettävän metoprololin kanssa on vasta-aiheista (ks. kohta 4.5).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Pediatriset potilaat –Lapset ja alle 18-vuotiaat nuoret

Suisidaalista käyttäytymistä (itsemurhayrityksiä ja itsemurha-ajatuksia) sekä vihamielisyyttä (pääasiassa aggressiota, vastustavaa käyttäytymistä ja vihaa) havaittiin kliinisissä tutkimuksissa useammin masennuslääkkeitä saaneilla lapsilla ja nuorilla kuin lumelääkettä saaneilla lapsilla ja nuorilla.

fluoksetiinia tulee käyttää 8–18-vuotiaille lapsille ja nuorille vain keskivaikkeiden tai vaikeiden vakavien masennustilojen hoitoon eikä sitä saa käyttää muihin käyttöaiheisiin. Jos hoitopäätös kliinisen tarpeen perusteella silti tehdään, pitäisi potilasta seurata tarkasti suisidaalisten oireiden ilmaantumisen varalta. Lisäksi pitkän aikavälin turvallisuutta koskevat tiedot lasten ja nuorten kasvamisesta, kypsymisestä sekä kognitiivisesta kehityksestä ja käyttäytymisen kehityksestä ovat puutteelliset (ks. kohta 5.3).

19 viikkoa kestäneessä kliinisessä tutkimuksessa havaittiin, että fluoksetiinihoitoa saaneiden lasten ja nuorten painon ja pituuden kehitys oli heikentynyt (ks. kohta 4.8). Hoidon vaikutuksia normaalin aikuisiän pituuden saavuttamiseen ei ole tutkittu. Puberteetin viivästyminen mahdollisuutta ei voi sulkea pois (ks. kohdat 5.3 ja 4.8). Kasvua ja puberteetin kehittymistä (pituutta, painoa ja TANNER-luokkaa) on siksi seurattava fluoksetiinihoidon aikana ja sen jälkeen. Jos jokin näistä hidastuu, potilaan lähettämistä lastenlääkärin vastaanotolle on harkittava.

Maniaa ja hypomaniaa raportoitiin yleisesti pediatriisilla potilailla tehdyissä lääketutkimuksissa (ks. kohta 4.8). Manian/hypomanian ilmaantumista suositellaan siksi seuraamaan säännöllisesti. Fluoksetiinihoito on keskeytettävä, jos potilaan tila kehittyy maaniseksi.

Lääkettä määräävän lääkärin on tärkeää keskustella hoidon riskeistä ja hyödyistä lapsen/nuoren ja/tai tämän vanhempien kanssa.

Ihottuma ja allergiset reaktiot: Ihottumaa, anafylaksian kaltaisia tapahtumia ja progressiivisia systeemisiä, toisinaan vakavia, tapahtumia (ihoon, munuaisiin, maksaan tai keuhkoihin liittyviä) on raportoitu. Fluoksetiinin käyttö on lopetettava, jos ilmaantuu ihottumaa tai muita allergisia oireita, joille ei löydy muuta selitystä.

Kouristukset: Masennuslääkkeiden käyttöön liittyy kouristuskohtauksien riski. Siksi fluoksetiinin, kuten muidenkin masennuslääkkeiden, käyttö on aloitettava varovasti, jos potilaalla on aiemmin esiintynyt kouristuksia. Hoito on lopetettava, jos potilaalle kehittyy kouristuksia tai kouristuskohtauksia alkaa esiintyä tiheämmin. Fluoksetiinin käyttöä on vältettävä, jos potilaalla on huonossa hoitotasapainossa oleva epilepsia. Hoitotasapainossa olevaa epilepsiaa sairastavien tilaa on seurattava tarkoin (ks. kohta 4.5).

Sähköhoito (ECT): Fluoksetiinia käyttävillä potilailla on sähköhoidon yhteydessä raportoitu harvoin pitkiä kouristuskohtauksia, minkä vuoksi varovaisuutta on syytä noudattaa.

Mania: Masennuslääkkeitä on käytettävä varoen potilaille, joilla on aiemmin esiintynyt maniaa tai hypomaniaa. Fluoksetiinihoito, kuten muidenkin masennuslääkkeiden käyttö, on keskeytettävä, jos potilaan tila kehittyy maaniseksi.

Maksan/munuaisten toiminta: Fluoksetiini metaboloituu pääosin maksassa ja erittyy munuaisteitse. Jos potilaan maksan toiminta on merkittävästi heikentynyt, suositellaan pienempää annostusta, esim. joka toinen päivä. Kun vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (glomerulussuodatus < 10 ml/min) sairastaville dialyysipotilaille annettiin fluoksetiinia 20 mg/vrk 2 kuukauden ajan, plasman fluoksetiini- ja norfluoksetiini-pitoisuuksissa ei havaittu eroa verrattuna verrokkeihin, joiden munuaisten toiminta oli normaali.

Tamoksifeeni: Fluoksetiini on voimakas CYP2D6-entsyymien estäjä ja voi johtaa endoksifeenin (yksi tamoksifeenin tärkeimmistä metaboliiteista) pitoisuuksien pienenemiseen. Tästä syystä fluoksetiinin käyttöä on aina kun mahdollista vältettävä potilailla, jotka saavat tamoksifeenia (ks. kohta 4.5).

Sydän- ja verisuonivaikutukset: Valmisteen markkinoille tulon jälkeen on havaittu QT-ajan pitenemistä ja kammioperäisiä rytmihäiriöitä, mukaan lukien kääntyvien kärkien takykardiaa (ks. kohdat 4.5, 4.8 ja 4.9).

Fluoksetiinia on käytettävä varoen potilaille, joilla on synnynäinen pitkä QT-oireyhtymä tai joiden suvussa on esiintynyt QT-ajan pitenemistä tai joilla on jokin muu rytmihäiriöille altistava kliininen tila (esim. hypokalemia, hypomagnesemia, bradykardia, akuutti sydäninfarkti tai kompensoimaton sydämen vajaatoiminta) tai joiden altistus fluoksetiinille on suurentunut (esim. maksan vajaatoiminta). EKG:n ottamista ennen hoidon aloittamista täytyy harkita, jos hoidettavalla potilaalla on vakaa sydänsairaus. Jos fluoksetiinihoidon aikana ilmenee sydämen rytmihäiriöiden merkkejä, hoito on keskeytettävä ja tehtävä EKG-tutkimus.

Kliinisessä kaksoissokkoutetussa tutkimuksessa fluoksetiinia saaneiden 312 potilaan EKG:ssä ei havaittu johtumishäiriötä, joka olisi aiheuttanut johtoratakatkoksen. Kliininen kokemus fluoksetiinin käytöstä akuutin sydänsairauden yhteydessä on kuitenkin vähäistä, minkä vuoksi varovaisuutta on syytä noudattaa.

Painon lasku: Fluoksetiinia saavilla potilailla saattaa esiintyä laihutumista, mutta tämä on yleensä suhteessa lähtöpainoon.

Diabetes: Diabetespotilailla SSRI-hoito saattaa vaikuttaa sokeritasapainoon. Fluoksetiinihoidon aikana on esiintynyt hypoglykemiaa ja hoidon loputtua hyperglykemiaa. Insuliinin ja/tai oraalisten hypoglykemialääkkeiden annosta voi olla tarpeen säätää.

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, joihin fluoksetiinia voidaan määrätä, voi liittyä suurentunut alttius itsemurhaan liittyviin tapahtumiin. Lisäksi nämä muut sairaudet tai oireet voivat esiintyä yhtä aikaa vakavan masennustilan kanssa. Siksi samat varoitukset kuin hoidettaessa vaikeasti masentuneita potilaita on otettava huomioon hoidettaessa potilaita, joilla on näitä 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 lumekontrolloiduilla psykiatrisilla aikuispotilailla 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/psykomotorinen rauhattomuus: Fluoksetiinin käyttöön on liittynyt akatisian ilmaantumista, jolle on tyypillistä subjektiivisesti epämiellyttävä tai ahdistava rauhattomuus ja liikkumisen tarve, johon liittyy usein kyvyttömyys istua tai seistä paikallaan. Tällaista esiintyy todennäköisimmin muutaman ensimmäisen hoitoviikon aikana. Potilaille, joille kehittyvät näitä oireita, annoksen suurentaminen voi olla haitallista.

SSRI-hoidon lopettamiseen liittyvät vieroitusoireet: Hoidon lopettamiseen liittyvät vieroitusoireet ovat yleisiä, erityisesti, jos lääkitys lopetetaan äkillisesti (ks. kohta 4.8). Kliinisissä lääketutkimuksissa on todettu lääkehoidon lopettamiseen liittyneen noin 60 %:lla potilaista haittavaikutuksia sekä

fluoksetiiniiryhmässä että lumelääkettä saaneiden ryhmässä. Nämä haittavaikutukset olivat vaikeasteisia 17 %:lla fluoksetiiniiryhmän potilaista ja 12 %:lla lumelääkeryhmän potilaista.

Vieroitusoireiden vaara voi riippua useista eri seikoista, mm. hoidon kestosta ja käytetystä annoksesta sekä annostuksen pienentämisen nopeudesta. Yleisimmin ilmoitettuja reaktioita ovat huimaus, aistihäiriöt (kuten parestesiat), unihäiriöt (esim. unettomuus ja vilkkaat unet), astenia, agitaatio tai ahdistuneisuus, pahoinvointi ja/tai oksentelu, vapina ja päänsärky. Nämä oireet ovat yleensä lieviä tai kohtalaisia, mutta joillakin potilailla ne voivat olla vaikeasteisia. Ne ilmaantuvat tavallisesti lääkehoidon lopettamista seuraavan muutaman päivän kuluessa. Oireet häviävät yleensä itsestään kahden viikon kuluessa, mutta osalla potilaista ne saattavat pitkittyä (2–3 kuukauteen tai pidempäänkin). Fluoksetiinin käyttö kehoitetaan siksi lopettamaan annosta vähitellen pienentämällä vähintään 1–2 viikon mittaisen ajanjakson aikana potilaan tarpeen mukaan (ks. Fluoksetiinin lopettamisen yhteydessä ilmaantuvat vieroitusoireet kohdassa 4.2).

Verenvuoto: SSRI-lääkkeiden käytön yhteydessä on raportoitu ihon verenvuotoa, kuten ekkymoosia ja purppuraa. Ekkymoosia on ilmoitettu fluoksetiinihoidon yhteydessä epätavallisena tapahtumana. Muita verenvuodon ilmentymiä (esim. gynekologiset ja gastrointestinaaliset verenvuodot sekä muut ihon ja limakalvojen verenvuodot) on raportoitu harvoin. Varovaisuutta on noudatettava erityisesti silloin, kun potilas käyttää SSRI-lääkkeiden kanssa samanaikaisesti oraalisia antikoagulantteja, lääkkeitä, joiden tiedetään vaikuttavan verihitteen toimintaan (esim. epätyypilliset psykoosilääkkeet, kuten klotsapiini, fentiatsiinit, useimmat trisykliset masennuslääkkeet, asetyylisalisyylihappo, tulehduskipulääkkeet) tai muita verenvuotoriskiä mahdollisesti suurentavia lääkkeitä sekä silloin, kun potilaalla on ollut verenvuotohäiriöitä (ks. kohta 4.5).

Mydriaasi: Fluoksetiinin käytön yhteydessä on raportoitu mydriaasia. Tästä syystä fluoksetiinia on määrättävä varoen potilaille, joilla on kohonnut silmänpaine tai riski sairastua äkilliseen ahdaskulmaglaukoomaan.

Mäkikuisma: Serotonergisten vaikutusten lisääntymistä, kuten serotoniinioireyhtymää, saattaa esiintyä, jos selektiivisiä serotoniinin takaisinoton estäjiä ja mäkikuismaa (*Hypericum perforatum*) sisältäviä rohdosvalmisteita käytetään samanaikaisesti.

Serotoniinioireyhtymän tai pahanlaatuisen neuroleptioireyhtymän kaltaiset tapahtumat: Joissakin harvoissa tapauksissa fluoksetiinihoidon yhteydessä on raportoitu serotoniini- tai neuroleptioireyhtymän kaltaisia tapahtumia, erityisesti, jos samanaikaisesti on käytetty muita serotonergisiä lääkkeitä (esim. L-tryptofaania) ja/tai neuroleptejä. Koska nämä oireyhtymät voivat johtaa hengenvaarallisiin tiloihin, fluoksetiinihoito on lopetettava, jos tällaisia tapahtumia ilmaantuu (tilalle on tyypillistä useiden erilaisten oireiden ryppään ilmaantuminen, kuten kuume, jäykkyys, myoklonia, autonomisen hermoston epävakaus, johon voi liittyä nopeita elintoimintojen muutoksia, psyykkisen tilan muutoksia, kuten sekavuutta, ärtyisyyttä ja voimakasta agitaatiota, joka etenee deliriumiksi ja tajuttomuudeksi). Elintoimintoja tukeva hoito on tällöin aloitettava.

Jos muiden serotonergisten lääkeaineiden samanaikainen käyttö on kliinisesti tarpeen, potilasta on tarkkailtava huolellisesti etenkin hoitoa aloitettaessa ja annosta suurennettaessa.

Irreversibelit, epäselektiiviset monoamiinioksidaasin estäjät (esim. iproniatsidi)

SSRI-lääkkeitä ja irreversibilejä, epäselektiivisiä monoamiinioksidaasin estäjiä (MAO:n estäjä) samanaikaisesti käyttävillä potilailla on ilmoitettu esiintyneen vakavia, joskus jopa kuolemaan johtaneita reaktioita. Joissakin tapauksissa havaittiin serotoniinioireyhtymää muistuttavia piirteitä (jotka voidaan sekoittaa neuroleptioireyhtymään ja diagnosoida sinä). Syproheptadiinista ja dantroleenista voi olla hyötyä potilaille, joilla näitä reaktioita esiintyy. MAO:n estäjän aiheuttaman lääketyhteisvaikutuksen oireita ovat kuume, jäykkyys, myoklonus, autonomisen hermoston epävakaus, johon saattaa liittyä nopeita peruselintoimintojen muutoksia, sekä psyykkisen tilan muutokset, mm. sekavuus, ärtyisyys ja voimakas agitaatio, joka etenee deliriumiin ja koomaan.

Siksi fluoksetiinia ei saa käyttää yhdessä irreversiibelin epäselektiivisen MAO:n estäjän kanssa (ks. kohta 4.3). Koska irreversiibelin, epäselektiivisen MAO:n estäjän vaikutus kestää kaksi viikkoa käytön lopettamisesta, fluoksetiinin käytön saa aloittaa aikaisintaan 2 viikon kuluttua siitä, kun hoito irreversiibelillä epäselektiivisellä MAO:n estäjällä on lopetettu. Fluoksetiinihoidon lopettamisen jälkeen on myös syytä pitää vähintään 5 viikon tauko ennen irreversiibelin, epäselektiivisen MAO:n estäjän käytön aloittamista.

Seksuaalinen toimintahäiriö

Selektiiviset serotoniinin takaisinoton estäjät (SSRI-lääkkeet) / serotoniinin ja noradrenaliinin 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.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisille tehdyissä tutkimuksissa.

Puoliintumisaika: Farmakokineettisten ja farmakodynaamisten yhteisvaikutusten yhteydessä (ks. kohta 5.2) on muistettava fluoksetiinin ja norfluoksetiinin pitkä eliminaation puoliintumisaika.

Vasta-aiheet yhdistelmät:

Irreversiibelit, epäselektiiviset monoamiinioksidaasin estäjät (esim. iproniatsidi)

SSRI-lääkkeitä ja irreversiibeilejä, epäselektiivisiä monoamiinioksidaasin estäjiä (MAO:n estäjiä) samanaikaisesti käyttävillä potilailla on ilmoitettu esiintyneen vakavia, joskus jopa kuolemaan johtaneita reaktioita. Joissakin tapauksissa havaittiin serotoniinioireyhtymää muistuttavia piirteitä (jotka voidaan sekoittaa neuroleptioireyhtymään ja diagnosoida sinä). Syproheptadiinista ja dantroleenista voi olla hyötyä potilaille, joilla näitä reaktioita esiintyy. MAO:n estäjän aiheuttaman lääkeyhteisvaikutuksen oireita ovat kuume, jäykkyys, myoklonus, autonomisen hermoston epävakaus, johon saattaa liittyä nopeita peruselintoimintojen muutoksia, sekä psyykkisen tilan muutokset, mm. sekavuus, ärtyisyys ja voimakas agitaatio, joka etenee deliriumiin ja koomaan.

Siksi fluoksetiinia ei saa käyttää yhdessä irreversiibelin epäselektiivisen MAO:n estäjän kanssa (ks. kohta 4.3). Koska irreversiibelin, epäselektiivisen MAO:n estäjän vaikutus kestää kaksi viikkoa käytön lopettamisesta, fluoksetiinin käytön saa aloittaa aikaisintaan 2 viikon kuluttua siitä, kun hoito irreversiibelillä epäselektiivisellä MAO:n estäjällä on lopetettu. Fluoksetiinihoidon lopettamisen jälkeen on myös syytä pitää vähintään 5 viikon tauko ennen irreversiibelin, epäselektiivisen MAO:n estäjän käytön aloittamista.

Metoprololi, jota käytetään sydämen vajaatoiminnan hoitoon: 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: Farmakokineettinen yhteisvaikutus CYP2D6-estäjien ja tamoksifeenin välillä alentaa kirjallisuuden mukaan tamoksifeenin yhden aktiivisimman metaboliitin, endoksifeenin, pitoisuutta plasmassa 65–75 %. Joissakin tutkimuksissa on raportoitu tamoksifeenin tehon alentuneen yhteiskäytössä joidenkin selektiivisten serotoniinin takaisinoton estäjien kanssa. Koska tamoksifeenin tehon alenemista tehoa ei voida poissulkea, yhteiskäyttöä voimakkaiden CYP2D6-estäjien (mukaan lukien fluoksetiini) kanssa on vältettävä aina kun mahdollista (ks. kohta 4.4).

Alkoholi: Kliinisissä lääketutkimuksissa fluoksetiini ei suurentanut veren alkoholipitoisuutta eikä tehostanut alkoholin vaikutusta. SSRI-lääkkeiden ja alkoholin yhteiskäyttö ei kuitenkaan ole suotavaa.

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

Samanaikainen käyttö voi lisätä serotoniinioireyhtymän riskiä. Serotoniinioireyhtymän oireita ovat esim. ripuli, takykardia, hikoilu, vapina, sekavuus ja kooma. Jos samanaikaista käyttöä fluoksetiinin kanssa ei voida välttää, potilasta on seurattava huolellisesti ja samanaikaisen lääkkeen annos on pidettävä mahdollisimman pienenä (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

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

Varovaisuutta edellyttävät yhdistelmät:

Fenytoiini: Pitoisuusvaihteluja veressä on havaittu, kun fenytoiinia on annettu samanaikaisesti fluoksetiinin kanssa. Joissakin tapauksissa on ilmennyt toksisuutta. Samanaikaisen lääkkeen annostitration on oltava varovaista ja kliinisen tilan seuraamista on syytä harkita.

Serotonergiset lääkkeet (litium, opioidit (mukaan lukien tramadoli and buprenorfiini), 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 fluoksetiinin ja näiden lääkeaineiden samanaikaisessa käytössä on noudatettava varovaisuutta sekä tavanomaista huolellisempaa ja tiheämpää kliinistä seurantaa (ks. kohta 4.4).

Triptaanien käyttöön liittyy lisäksi sepelvaltimoiden vasokonstriktion ja verenpaineen nousun riski. Kun fluoksetiinia annetaan yhdistelmänä litiumin kanssa, tarvitaan tavanomaista huolellisempaa ja tiheämpää kliinistä seurantaa.

QT-ajan piteneminen: Farmakokineettisiä ja farmakodynaamisia tutkimuksia fluoksetiinilla ja muilla QT-aikaa pidentävillä lääkevalmisteilla ei ole tehty. Additiivista vaikutusta fluoksetiinin ja tällaisten lääkevalmisteiden välillä ei voida sulkea pois. Tämän vuoksi varovaisuutta on noudatettava käytettäessä samanaikaisesti fluoksetiinia ja QT-aikaa pidentäviä lääkevalmisteita, kuten ryhmien IA ja III rytmihäiriölääkkeitä, psykoosilääkkeitä (esim. fentiatsiinin johdokset, pimotsidi, haloperidoli), trisyklisiä masennuslääkkeitä, tiettyjä mikrobilääkkeitä (esim. sparfloksasiini, moksifloksasiini, erytromysiini i.v., pentamidiini), malarialääkkeitä (etenkin halofantriinia) ja tiettyjä antihistamiineja (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 tulehduskipulääkkeet): Verenvuodon riski voi suurentua. Oraalisten antikoagulanttien käytön aikana potilaan kliinistä tilaa on seurattava ja tihennettävä INR-arvojen seurantaa. Annosta on ehkä muutettava fluoksetiinihoidon aikana ja hoidon loputtua (ks. kohdat 4.4 ja 4.8).

Syproheptadiini: Yksittäisissä tapausselostuksissa fluoksetiinin antidepressiivisen vaikutuksen on ilmoitettu heikentyneen silloin, kun potilas on saanut samanaikaisesti syproheptadiinia.

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

Kouristuskynnystä alentavat lääkeaineet: Fluoksetiini voi aiheuttaa haittavaikutuksena kouristuksia. Yhteiskäyttö muiden kouristuskynnystä alentavien lääkkeiden (esim. trisykliset masennuslääkkeet, muut

SSRI-lääkkeet, fentiatsiini, butyrofenonit, meflokiini, klorokiini, bupropioni, tramadoli) voi 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 terapeuttinen 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 muuttua mahdollisimman pieneksi. Näin on tehtävä myös, jos fluoksetiinia on käytetty edeltävän 5 viikon aikana.

Sähköhoito (ECT): Fluoksetiinia käyttävillä potilailla on sähköhoidon yhteydessä raportoitu harvoin pitkittyneitä kouristuskohtauksia, minkä vuoksi varovaisuutta on syytä noudattaa.

Mäkikuisma: Kuten muidenkin SSRI-lääkkeiden yhteydessä, fluoksetiinin ja rohdosvalmisteena käytettävän mäkikuisman (*Hypericum perforatum*) välillä saattaa esiintyä farmakodynaamisia yhteisvaikutuksia, mikä saattaa lisätä haittavaikutusten ilmaantuvuutta.

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 loppuajaksi, saattaa liittyä kohonnut keuhkoverenkierron vastus vastasyntyneillä (PPHN). Havaittu riski oli noin viisi tapaus 1000 raskautta kohti. Väestössä keskimäärin esiintyy 1–2 PPHN-tapausta 1000 raskautta kohti.

Fluoksetiinia voidaan käyttää raskauden aikana, mutta varovaisuuteen on aihetta erityisesti raskauden loppuvaiheessa sekä juuri ennen synnytyksen käynnistymistä, sillä vastasyntyneillä on raportoitu seuraavia vaikutuksia: ärtyisyys, vapina, hypotonia, jatkuva itku, imemis- tai nukkumisvaikeudet. Nämä oireet voivat viitata joko serotonergisiin vaikutuksiin tai vieroitusoireisiin. Ilmenemisajankohta ja oireiden kesto saattavat johtua siitä, että fluoksetiinilla ja sen aktiivisella metaboliitilla norfluoksetiinilla on pitkä puoliintumisaika (fluoksetiinilla 4–6 vuorokautta ja norfluoksetiinilla 4–16 vuorokautta).

Imetys:

Fluoksetiinin ja sen metaboliitin, norfluoksetiinin, tiedetään erittyvän ihmisen rintamaitoon. Rintaruokinnassa oleville imeväisille lapsille on raportoitu ilmaantuneen haittavaikutuksia. Jos fluoksetiinihoitoa pidetään tarpeellisena, on harkittava imettämisen keskeyttämistä. Jos imettämistä kuitenkin jatketaan, on fluoksetiinia määrättävä pienin tehokas annos.

Hedelmällisyys:

Eläinkokeissa on osoitettu, että fluoksetiini saattaa vaikuttaa siittiöiden laatuun. Tapauselostukset joitakin SSRI-lääkkeitä käyttäneistä ihmisistä ovat osoittaneet, että vaikutus siittiöihin on palautuva. Tähän mennessä vaikutusta ihmisen fertiilitettiin ei ole havaittu.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Fluoxone-valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Vaikka on osoitettu, ettei fluoksetiini vaikuta terveiden vapaaehtoisten psykomotoriseen suorituskykyyn, kaikki psyykenlääkkeet saattavat heikentää arviointi- ja suoriutumiskykyä. Potilaita tulee kehottaa välttämään autolla ajamista tai vaarallisten koneiden käyttöä, kunnes he ovat riittävän varmoja siitä, ettei suorituskyky ole heikentynyt.

4.8 Haittavaikutukset

a) Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Yleisimmin ilmoitettuja haittavaikutuksia fluoksetiinia saaneilla potilailla olivat päänsärky, pahoinvointi, unettomuus, väsymys ja ripuli. Haittavaikutukset saattavat lievitä ja niiden esiintyminen vähentyy hoidon jatkuessa, eivätkä ne yleensä edellytä hoidon lopettamista.

b) Haittavaikutustaulukko

Alla olevassa taulukossa on mainittu aikuisilla ja lapsilla havaitut haittavaikutukset. Osa näistä haittavaikutuksista on SSRI-lääkkeiden yleisiä haittavaikutuksia.

Seuraavat esiintyvyydet perustuvat aikuisille tehdyistä kliinisistä tutkimuksista saatuun tietoon (n = 9297) ja spontaaniraportteihin.

Haittavaikutusten yleisyysluokat on määritelty seuraavasti: Hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$).

Kussakin yleisyysluokassa haittavaikutukset on lueteltu vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen		
<i>Veri ja imukudos</i>					
			Trombosytopenia Neutropenia Leukopenia		
<i>Immuunijärjestelmä</i>					
			Anafylaktinen reaktio Seerumitauti		
<i>Umpieritys</i>					
			Antidiureettisen hormonin epäasianmukainen erittyminen		
<i>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</i>					
	Ruokahalun heikkeneminen ¹		Hyponatremia		
<i>Psyykkiset häiriöt</i>					
Unettomuus ²	Ahdistuneisuus Hermostuneisuus Levottomuus Jännittyneisyys Libidon heikentyminen ³ Unihäiriöt Epänormaalit	Depersonalisaatio Mielialan kohoaminen Euforia Epänormaalit ajatukset Poikkeava orgasmi ⁵	Hypomania Mania Hallusinaatiot Agitaatio Paniikkikohtaukset Sekavuus Puhelihäiriö		

	unet ⁴	Hampaiden narskuttelu Itsemurha-ajatukset ja itsemurhakäyttäytyminen ⁶	Aggressio		
<i>Hermosto</i>					
Päänsärky	Huomiokyvyn häiriöt Huimaus Makuaistin häiriöt Horros Uneliaisuus ⁷ Vapina	Psykomotorinen levottomuus Dyskinesia Ataksia Tasapainohäiriöt Myoklonus Muistin heikkeneminen	Kouristuskohtaukset Akatisia Poskiin ja kieleen vaikuttava oireyhtymä (bukkaalis-glossaalinen oireyhtymä) Serotoniinioireyhtymä		
<i>Silmät</i>					
	Näön sumeneminen	Mydriaasi			
<i>Kuulo ja tasapainoelin</i>					
		Tinnitus			
<i>Sydän</i>					
	Palpitaatio		Kammioarytmiat, mukaan lukien kääntyvien kärkien takykardia QT-ajan piteneminen sydänsähkökäyrässä		
<i>Verisuonisto</i>					
	Punastuminen ⁸	Hypotensio	Vaskuliitti Vasodilataatio		
<i>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</i>					
	Haukottelu	Hengenahdistus Nenäverenvuoto	Faryngiitti Keuhko-oireet (mukaan lukien histopatologialtaan ja/tai fibroosiltaan vaihtelevat tulehdusprosessit) ⁹		
<i>Ruuansulatuselimistö</i>					
Ripuli Pahoinvointi	Oksentelu Ruuansulatushäiriöt	Nielemishäiriö Ruoansulatuskanavan verenvuodot ¹¹	Ruokatorven kipu		

	Suun kuivuminen				
<i>Maksa ja sappi</i>					
			Idiosynkraattinen hepatiitti		
<i>Iho ja ihonalainen kudος</i>					
	Ihottumat ¹¹ Urtikaria Kutina Liikahikoilu	Alopesia Mustelmataipumukset Kylmä hiki	Angioedeema Ekkymoosi Valoherkkyysreaktio Purppura Erythema multiforme Stevens-Johnsonin oireyhtymä Toksinen epidermaalinen nekrolyysi (Lyellin oireyhtymä)		
<i>Luusto, lihakset ja sidekudos</i>					
	Nivelkipu	Lihasnäykäykset	Lihaskipu		
<i>Munuaiset ja virtsatie</i>					
	Tihentynyt virtsaamistarve ¹²	Virtsaamisvaikeudet	Virtsaampi Virtsaamishäiriö		
<i>Sukupuolielimet ja rinnat</i>					
	Gynekologinen verenvuoto ¹³ Erektiohäiriö Ejakulaatiohäiriö ¹⁴	Seksuaaliset toimintahäiriöt	Galaktorrea Hyperprolaktinemia Priapismi		
<i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</i>					
Väsymys ¹⁵²	Jännittynyt olo Vilunväristykset	Huonovointisuus Epänormaali olo Kylmän tunne Kuuman tunne	Limakalvojen verenvuoto		
<i>Tutkimukset</i>					
	Painon lasku		Transaminaasien suureneminen Gamma-glutamyltransferaasiarvon suureneminen		

¹ Mukaan lukien anoreksia

² Mukaan lukien ennen aikainen aamuhäätäminen, nukahtamisvaikeudet ja katkonaisena nukkumisenä tai keskivälin tunteina esiintyvä unettomuus

³ Mukaan lukien libidon menetys

⁴ Mukaan lukien painajaiset

⁵ Mukaan lukien orgasmikyvyttömyys

⁶ Mukaan lukien itsemurha, itsesidallinen masennus, tahallinen itsensä vahingoittaminen, ajatukset itsensä vahingoittamisesta, itsemurhakäyttäytyminen, itsemurha-ajatukset, itsemurhayritykset,

kuolemaan liittyvät ajatukset, itsetuhoinen käyttäytyminen. Nämä oireet voivat johtua taustalla olevasta sairaudesta

⁷ Mukaan lukien liikaunisuus ja sedaatio

⁸ Mukaan lukien kuumat aallot

⁹ Mukaan lukien atelektaasi, interstitiaalinen keuhkosairaus, pneumoniitti

¹⁰ Mukaan lukien useimmiten myös ikenien verenvuoto, verioksennus, ulosteen verisyys, peräsuoliverenvuoto, veriripuli, meleena ja mahalaukun haavauman vuoto

¹¹ Mukaan lukien eryteema, hilseilevä ihottuma, hikirakkulat, ihottuma, punoittava ihottuma, follaikulaarinen ihottuma, yleistynyt ihottuma, makulaarinen ihottuma, makulopapulaarinen ihottuma, tuhkarokkotyyppinen ihottuma, papulaarinen ihottuma, kutiava ihottuma, rakkulainen ihottuma, umbilikaalinen punoittava ihottuma

¹² Mukaan lukien tiheävirtsaisuus

¹³ Mukaan lukien kohdunkaulan verenvuoto, kohdun toimintahäiriöt, kohdun verenvuoto, sukupuolielinten verenvuoto, menometrorragia, menorragia, metrorragia, polymenorrea, postmenopausaalinen verenvuoto, kohdun verenvuoto, emättimen verenvuoto

¹⁴ Mukaan lukien ejakulaation puuttuminen, ejakulaatiohäiriöt, ennenaikainen ejakulaatio, viivästynyt ejakulaatio, retrogradinen ejakulaatio

¹⁵ Mukaan lukien voimattomuus

c) Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Itsemurha(itsemurha-ajatukset tai kliinisen tilan paheneminen: 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 lopettamiseen liittyvät vieroitusoireet: Fluoksetiinihoidon lopettamisesta aiheutuu yleisesti vieroitusoireita. Yleisimmin ilmoitettuja reaktioita ovat huimaus, aistihäiriöt (kuten parestesiat), unihäiriöt (esim. unettomuus ja vilkkaat unet), astenia, agitaatio tai ahdistuneisuus, pahoinvointi ja/tai oksentelu, vapina ja päänsärky. Useimmilla potilailla oireet ovat lieviä tai kohtalaisia ja häviävät itsestään, mutta joillakin potilailla ne voivat olla vaikeita ja/tai pitkäkestoisia (ks. kohta 4.4). Sen vuoksi Fluoksetiinihoito kehoitetaan lopettamaan pienentämällä annosta vähitellen, kun hoitoa ei enää tarvita (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

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

Alla on kuvattu haittavaikutukset, joita on havaittu erityisesti tässä potilasryhmässä tai joiden yleisyys on eri kuin aikuisilla. Näiden tapahtumien yleisyysluokat perustuvat kliinisiin pediatriisiin tutkimuksiin (n = 610).

Suisidaalista käyttäytymistä (itsemurhayrityksiä ja itsemurha-ajatuksia) sekä vihamielisyyttä (ilmoitetut tapahtumat olivat suuttumus, ärtyisyys, aggressiivisuus, kiihtyneisyys, aktivaatio-oireyhtymä) havaittiin kliinisissä tutkimuksissa useammin masennuslääkkeitä saaneilla lapsilla ja nuorilla kuin lumelääkettä saaneilla lapsilla ja nuorilla. Tutkimuksissa ilmoitettiin maanisia reaktioita, kuten maniaa ja hypomaniaa (2,6 %:lla fluoksetiinilla hoidetuista potilaista ja 0 %:lla lumelääkettä saaneista verrokkipotilaista). Useimmiten hoito oli lopetettava. Näillä potilailla ei ollut aikaisemmin ollut hypomania-/manijaksoja.

Kun pediatriasia potilaita oli hoidettu kliinisessä lääketutkimuksessa 19 viikkoa fluoksetiinilla, potilaiden pituuskasvu oli keskimäärin 1,1 cm vähäisempää (p = 0,004) ja painonlisäys keskimäärin 1,1 kg vähemmän (p = 0,008) kuin vastaavasti lumelääkettä saaneilla potilailla. Kliinisestä käytöstä tiedetään myös raportoidun muutamia yksittäisiä tapauksia, joissa kasvu on hidastunut (ks. myös kohta 5.1).

Kliinisissä pediatriisissa lääketutkimuksissa nenäverenvuotoa raportoitiin yleisesti ja fluoksetiinihoitoon liittyi alkalisen fosfataasin pitoisuuksien pienentymistä.

Pediatriisista potilaista on myös yksittäisiä raportteja haittavaikutuksista, jotka viittaavat hidastuneeseen sukukypsyyden kehittymiseen tai sukupuolisten toimintojen häiriöihin (ks. myös kohta 5.3).

Fluoksetiinin pitkäaikaiskäytön turvallisuutta ei ole arvioitu systemaattisesti 19 viikkoa pidempään.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon 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

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Oireet

Fluoksetiinin yliannostuksen oireet tavallisesti lieviä, kun sitä on otettu yksinään. Yliannoksen oireita ovat olleet pahoinvointi, oksentelu, kouristukset, sydän- ja verenkiertoelimistön häiriöt, jotka vaihtelevat oireettomista rytmihäiriöistä (mukaan lukien nodaalirytmii ja kammioperäiset rytmihäiriöt) tai QT-ajan pitenemiseen viittaavista EKG-muutoksista sydänpysähdykseen (mukaan lukien hyvin harvoissa tapauksissa kääntyvien kärkien takykardia), keuhkojen toimintahäiriöt ja erilaiset keskushermoston toiminnan muutokset (voivat vaihdella kiihottuneisuudesta koomaan). Hyvin harvoin on todettu pelkästään fluoksetiiniyliannoksen aiheuttaneita kuolemantapauksia.

Hoito

Sydämen ja elintoimintojen seuraamista suositellaan, samoin yleistä oireenmukaista hoitoa ja elintoimintoja tukevaa hoitoa. Erityistä vastalääkettä ei tunneta.

Tehostetun diureesin, dialyysin, hemoperfuusion tai verenvaihdon hyöty on epätodennäköinen. Aktiivihäiliä, jota voidaan käyttää sorbitolin kanssa, saattaa olla yhtä tehokas tai tehokkaampi kuin oksennuttaminen tai mahahuuhtelu. Yliannoksen hoidossa on huomioitava, että potilas on saattanut ottaa useita lääkkeitä samanaikaisesti. Potilasta on ehkä syytä seurata pidemmän aikaa, jos hän on ottanut yliannokseen trisyklisiä masennuslääkkeitä ja jos hän samalla käyttää tai on äskettäin käyttänyt fluoksetiinia.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Selektiiviset serotoniinin takaisinoton estäjät, ATC-koodi: N06A B03.

Fluoksetiini on selektiivinen serotoniinin takaisinoton estäjä, jonka vaikutusmekanismi luultavimmin perustuu juuri tähän estovaikutukseen. Fluoksetiinilla ei ole käytännössä affiniteettia muihin reseptoreihin, kuten α_1 -, α_2 - ja β -adrenergisiin, serotonergisiin, dopaminergisiin, histaminergisiin (H_1) reseptoreihin eikä muskariini- eikä GABA-reseptoreihin.

Vakavat masennustilat: Kliinisiä tutkimuksia on tehty vakavia masennustiloja sairastavilla potilailla käyttäen vertailuvalmisteina lumelääkettä ja aktiivista verrokkia. Hamiltonin arviointiasteikolla (HAM-D) mitattuna fluoksetiini todettiin merkitsevästi tehokkaammaksi kuin lumelääke. Näissä tutkimuksissa fluoksetiinilla saatiin huomattavasti parempi hoitovaste (määriteltynä HAM-D-pisteiden pienenemisenä 50 %) ja remissio merkitsevästi useammin kuin lumelääkkeellä.

Annosvaste: Kiinteällä annoksella tehdyissä vakaviin masennustiloihin liittyneissä tutkimuksissa annosvastekäyrä on tasainen eikä mikään viittaa siihen, että suositeltua suuremmista annoksista olisi tehon kannalta hyötyä. Kliinisestä kokemuksesta tiedetään kuitenkin, että osa potilaista saattaa hyötyä annoksen suurentamisesta.

Kahdessa lumelääkekontrolloidussa tutkimuksessa arvioitiin potilaita, jotka täyttivät kuukautisia edeltävän mielialahäiriön (Pre-Menstrual Dysphoric Disorder, PMDD) diagnoosikriteerit DSM-IV:n mukaan. Potilaat otettiin tutkimukseen, jos oireet olivat niin vakavia, että ne vaikuttivat sosiaalisiin ja ammatillisiin toimintoihin ja ihmissuhteisiin. Ehkäisytabletteja käyttäviä potilaita ei otettu tutkimukseen mukaan. Ensimmäisessä tutkimuksessa annettiin 20 mg fluoksetiinia vuorokaudessa yhtäjaksoisesti 6 kuukautiskierron ajan, ja paranemista havaittiin ensisijaisen tehon parametrin osalta (ärtyisyys, ahdistuneisuus ja huonovointisuus). Toisessa tutkimuksessa, jossa lääkettä annettiin ainoastaan keltarauhasvaiheessa (20 mg/vrk 14 vuorokautta) 3 kuukautiskierron ajan, paranemista havaittiin ensisijaisen tehon parametrin osalta (Daily Record of Severity of Problems -asteikko). Selkeitä johtopäätöksiä tehosta tai hoidon kestosta ei näiden tutkimusten perusteella voida kuitenkaan tehdä.

Vakavat masennustilat (lapset ja nuoret): Fluoksetiinia on verrattu lumelääkkeeseen kliinisissä lääketutkimuksissa, joihin on osallistunut vähintään 8-vuotiaita lapsia ja nuoria. 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 vaikean masennustilan (DSM-III tai DSM-IV) kriteerit, jotka kliinikkolastenpsykiatrit olivat arvioineet kolme eri kertaa. Fluoksetiinitutkimusten tehoa kuvaava tulos saattaa riippua valikoidun potilasotoksen ottamisesta mukaan tutkimukseen (eli tutkittiin 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 9 viikkoa ylittävstä hoidosta on vain vähän. Näyttö fluoksetiinin tehosta oli kaiken kaikkiaan vaatimaton. Vasteiden ilmaantuvuus (joka määritettiin CDRS-R-asteikon pistemäärän 30 %:n vähenemisenä) oli tilastollisesti merkitsevästi erilainen toisessa kahdesta pivotaalitutkimuksesta (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 Farmakokineetiikka

Imeytyminen

Suun kautta annettu fluoksetiini imeytyy hyvin ruoansulatuskanavasta. Ruoka ei vaikuta hyötyosuuteen.

Jakautuminen

Suurin osa (noin 95 %) fluoksetiinista sitoutuu plasman proteiineihin ja fluoksetiini jakautuu laajasti (jakautumistilavuus: 20–40 l/kg). Vakaan tilan pitoisuudet plasmassa saavutetaan, kun lääkettä on käytetty usean viikon ajan. Vakaan tilan pitoisuudet pitkäaikaikäiskäytön jälkeen vastaavat niitä pitoisuuksia, jotka todetaan 4–5 viikon käytön jälkeen.

Metabolia

Fluoksetiinin farmakokinetiikka on epälineaarinen, ja maksassa tapahtuu ensikierron metabolia. Huippupitoisuus plasmassa saavutetaan yleensä 6–8 tunnin kuluttua lääkkeen antamisesta. Fluoksetiini metaboloituu laajasti polymorfisen CYP2D6-entsyymin välityksellä. Fluoksetiini metaboloituu pääasiassa maksassa aktiiviseksi metaboliitiksi, norfluoksetiiniksi (demetyylifluoksetiini), demetylaation kautta.

Eliminaatio

Fluoksetiinin eliminaation puoliintumisaika on 4–6 vuorokautta ja norfluoksetiinin 4–16 vuorokautta. Pitkien puoliintumisaikojen vuoksi lääkettä on elimistössä vielä 5–6 viikkoa hoidon lopettamisen jälkeen. Erittyminen tapahtuu pääosin (noin 60 %) munuaisten kautta. Fluoksetiini erittyy rintamaitoon.

Riskiryhmät

- Vanhukset: Kinetikassa ei ole eroja terveiden vanhusten ja nuorempien tutkimuspotilaiden välillä.
- 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 ja ovat suuremmat, jos lapsi on pienipainoinen (ks. kohta 4.2). Toistuvan oraalisen annon jälkeen fluoksetiini ja norfluoksetiini kumuloituvat voimakkaasti lapsissa aivan kuten aikuisissakin; vakaan tilan pitoisuus saavutetaan 3–4 viikossa päivittäisen lääkkeen käytön jälkeen.
- Maksan vajaatoiminta: Maksan vajaatoiminnan yhteydessä (alkoholin aiheuttama kirroosi) fluoksetiinin puoliintumisaika pitenee 7 päivään ja norfluoksetiinin 12 päivään. Pienempää annosta tai antovälien pidentämistä on harkittava.
- Munuaisten vajaatoiminta: Kun potilaille, joilla on lievästi tai kohtalaisesti heikentynyt tai täysin lakannut (anuria) munuaistoiminta, annettiin kerta-annos fluoksetiinia, kinetiikassa ei havaittu eroja terveillä vapaaehtoisilla havaittuihin arvoihin nähden. Toistuvan annostelun jälkeen plasman vakaan tilan pitoisuus voi kuitenkin suurentua.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

In vitro -tutkimuksissa tai eläinkokeissa ei ole havaittu viitteitä karsinogeenisuudesta eikä mutageenisuudesta.

CD-rotilla tehdyissä nuoruusiän toksisuutta kuvaavissa tutkimuksissa ilmeni kivesten korjaantumaton degeneraatiota ja nekroosia, lisäkivesten epiteelin vakuolisaaatiota, kypsymättömyyttä sekä naaraiden suku- ja lisääntymiselinten inaktiivisuutta ja heikentynyttä hedelmällisyyttä, kun rotille annettiin fluoksetiinihydrokloridia annoksina 30 mg/kg/vrk syntymänjälkeisinä päivinä 21–90. Urosrotissa (annoksilla 10 ja 30 mg/kg/vrk) ja naarasrotissa (annoksella 30 mg/kg/vrk) todettiin sukupuolisen kypsytymisen hidastumista. Tämän havainnon merkitystä ihmiselle ei tiedetä. Kun rotille annettiin fluoksetiinia 30 mg/kg, reisiluun pituus kasvoi vähemmän kuin verrokkierotilla ja samalla todettiin luurankolihasdegeneraatiota, nekroosia ja regeneraatiota. Annoksella 10 mg/kg/vrk rottien plasman fluoksetiini- ja norfluoksetiini- pitoisuudet olivat 0,8–8,8-kertaiset ja norfluoksetiini- pitoisuudet 3,6–23,2-kertaiset verrattuna pitoisuuksiin, joita yleensä todetaan lapsipotilailla. Annoksella 3 mg/kg/vrk rottien plasman fluoksetiini- ja norfluoksetiini- pitoisuudet olivat 0,04–0,5-kertaiset ja norfluoksetiini- pitoisuudet 0,3–2,1-kertaiset verrattuna pitoisuuksiin, joita yleensä todetaan lapsipotilailla.

Nuorilla hiirillä tehty tutkimus viittaa siihen, että serotoniinin kuljetusmekanismien estäminen vähentää luun kumulatiivista muodostumista. Tämä havainto näyttää sopivan siihen, mikä kliinisestikin on todettu. Ei tiedetä, onko tämä vaikutus korjautuva.

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

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin

Mikrokiteinen selluloosa
Kalsiumvetyfosfaattidihydraatti
Krospovidoni
Magnesiumstearaatti

Tabletin päällys:

Dietyylftalaatti
Hypromelloosi
Liivate
Keltainen rautaoksidi (E 172)
Indigokarmiini (E 132)
Titaanidioksidi (E 171)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

PVC/alumiiniläpipainopakkaus, jossa yhdessä läpipainoliuskassa on 10 päällystettyä tablettia.
30 ja 100 tablettia.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Laboratoires SMB S.A.
Rue de la Pastorale, 26-28
BE-1080 Brussels
Belgia

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

16399

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ
05.11.2001/05.03.2011

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ
13.11.2020