

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Seronil 10 mg kalvopäällysteiset tabletit
Seronil 60 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää fluoksetiinihydrokloridia 11,2 mg tai 67,1 mg vastaten fluoksetiinia 10 mg tai 60 mg.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: sakkaroosi (10 mg tabl.: 0,55 mg, 60 mg tabl.: 0,73 mg).
Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen

10 mg tabletti: Valkoinen tai melkein valkoinen, kalvopäällysteinen kapselitabletti, koko 5 x 10 mm, tabletissa jakouurre.

60 mg tabletti: Valkoinen tai melkein valkoinen, kalvopäällysteinen kapselitabletti, koko 6 x 14 mm, tabletissa jakouurre ja koodi FL 60.

Tabletin voi jakaa yhtä suuriin annoksiin.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Aikuiset

- Vakavat masennustilat
- Pakko-oireinen häiriö
- *Bulimia nervosa*: Seronil-valmistetta käytetään psykoterapian ohella vähentämään ahmimis- ja oksentamistarvetta.

Pediatriset potilaat (vähintään 8-vuotiaat)

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: Suositetaan annosta 20 mg vuorokaudessa. Annoksen sopivuutta on arvioitava ja annosta muutettava tarvittaessa 3–4 viikon kuluessa hoidon alusta sekä myöhemminkin kliinisen tarpeen mukaan. Vaikka suuremmat annokset saattavat lisätä haittavaikutusriskiä, voidaan annosta suurentaa potilaille, jotka eivät vastaa riittävästi 20 mg:n annokseen, vähitellen 60 mg:n maksimiannokseen asti (ks. kohta 5.1). Annos 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 vanhukset: 20–60 mg/vrk. Suositetaan annosta 20 mg vuorokaudessa. Vaikka suuremmat annokset saattavat lisätä haittavaikutusriskiä, voidaan annosta suurentaa potilaille, jotka eivät vastaa riittävästi 20 mg:n annokseen, kahden viikon kuluttua vähitellen 60 mg:n maksimiannokseen asti.

Jos paranemista ei havaita 10 viikon kuluttua, fluoksetiinihoito tulee arvioida uudelleen. Jos saadaan hyvä hoitovaste, hoitoa voidaan jatkaa yksilöllisesti sovitetulla annoksella. Systemaattisia tutkimuksia fluoksetiinihoidon optimaalisesta kestosta ei ole tehty, mutta koska pakko-oireinen häiriö on krooninen tila, voidaan hoidon jatkamista harkita 10 viikon jälkeenkin, jos hoidolle on saatu vastetta. Annos tulee sovittaa huolella jokaiselle potilaalle, ja pienintä tehokasta ylläpitoannosta pitää käyttää. Hoidon tarvetta tulee aika ajoin arvioida uudelleen. Jotkut lääkärit suosittavat samanaikaista käyttäytymisterapiaa potilaille, joille lääkehoito on tehonnut.

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

Bulimia nervosa

Aikuiset ja vanhukset: Suositetaan annosta 60 mg vuorokaudessa. Pitkäaikaishoidon (yli 3 kuukautta) tehokkuutta *bulimia nervosan* hoidossa ei ole osoitettu.

Aikuiset – kaikki käyttöaiheet

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

Kun fluoksetiinihoito lopetetaan, elimistössä on aktiivista lääkeainetta vielä useita viikkoja. Tämä tulee pitää mielessä, kun hoitoa aloitetaan tai lopetetaan.

Pediatriiset potilaat (vähintään 8-vuotiaat) (keskivaikeat tai vaikeat vakavat masennusjaksot)

Erikoislääkärin tulee aloittaa ja seurata 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 pediatriiset potilaat

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

Jos lapsipotilas vastaa hoitoon, on arvioitava 6 kuukautta pidempään kestävä hoidon tarve. Jos hoitovastetta ei saada 9 hoitoviikon jälkeen, hoitovaihtoehtoja on harkittava.

Vanhukset

Annoksen suurentamisessa on noudatettava varovaisuutta, eikä yli 40 mg:n vuorokausiannoksia yleensä suositeta. Suurin suositeltava annos on 60 mg/vrk.

Maksan vajaatoiminta / yhteisvaikutukset fluoksetiinin kanssa

Annoksen pienentämistä tai annosvälien pidentämistä (esim. 20 mg joka toinen päivä) tulee harkita potilaille, joilla on maksan vajaatoiminta (ks. kohta 5.2), sekä potilaille, jotka käyttävät samanaikaisesti lääkkeitä, joilla voi olla yhteisvaikutuksia fluoksetiinin kanssa (ks. kohta 4.5).

Seronil-valmisteen lopettamisen yhteydessä ilmaantuvat vieroitusoireet

Lääkkeen käytön nopeaa keskeyttämistä on vältettävä. Kun Seronil-hoito lopetetaan, on annosta vähitellen pienennettävä 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 käyttämisestä. Tämän jälkeen lääkäri voi jälleen pienentää annosta, mutta sen on tapahduttava aikaisempaa hitaammin.

Antotapa

Suun kautta.

Fluoksetiini voidaan antaa kerta-annoksena tai jaettuina annoksina aterioiden yhteydessä tai aterioiden välillä.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Fluoksetiinia ei saa käyttää yhdessä irreversiibelin, epäselektiivisen monoamiinioksidaasin estäjän (MAO:n estäjä) (esim. iproniatsidin) kanssa (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).

Fluoksetiinia ei saa käyttää yhdessä sydämen vajaatoiminnan hoitoon käytettävän metoprololin kanssa (ks. kohta 4.5).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Pediatriset potilaat

Kliinisissä tutkimuksissa ilmeni useammin itsemurhakäyttäytymistä (itsemurhayrityksiä ja itsemurha-ajatuksia) sekä vihamielisyyttä (ensisijaisesti aggressiivisuutta, uhmakasta käyttäytymistä ja suuttumusta) lapsissa ja nuorissa, joita hoidettiin antidepressiivisellä lääkityksellä, kuin niillä jotka saivat lumelääkettä. Seronil-valmistetta tulee käyttää 8–18-vuotiaille lapsille ja nuorille ainoastaan keskivaikeiden tai vaikeiden vakavien masennustilojen hoitoon, eikä sitä tule käyttää muihin käyttöaiheisiin. Jos kuitenkin on kliinisesti perusteltua ja päätetään aloittaa fluoksetiinihoito, on potilasta seurattava tarkoin itsemurhaoireiden ilmaantumisen varalta. On myös vain vähän näyttöä pitkään kestävästä fluoksetiinihoidon turvallisuudesta lapsille ja nuorille, mm. mitä kasvuaikutuksiin, sukupuoliseen kypsymiseen sekä kognitiiviseen, emotionaaliseen ja käyttäytymisen kehittymiseen tulee (ks. kohta 5.3).

Yhdeksäntoista viikkoa kestäneessä kliinisessä lääketutkimuksessa todettiin fluoksetiinilla hoidettujen lasten ja nuorten pituuskasvun ja painonkehityksen jääneen muuta pienemmiksi (ks. kohta 5.1). Ei ole näyttöä siitä, vaikuttaako fluoksetiinihoito normaalin aikuisiän pituuden saavuttamiseen. On mahdollista, että puberteettikehitys viivästyy (ks. kohdat 5.3 ja 4.8). Siksi on seurattava lapsen ja nuoren pituuskasvua ja puberteettikehitystä (pituutta, painoa ja Tanner-luokkaa) 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 seurataan säännöllisesti manian/hypomanian ilmaantumista. Jos potilas menee maniaan, fluoksetiinihoito on keskeytettävä.

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

Itsemurha / itsemurha-ajatuksien tai masennuksen paheneminen

Masennukseen liittyy lisääntynyt alttius itsemurha-ajatuksiin, itsensä vahingoittamiseen ja itsemurhiin (itsemurhaan liittyvät tapahtumat). Tämä alttius säilyy, kunnes itse taudissa tapahtuu merkitsevää 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 psykiatriin käyttöaiheisiin, mihin Seronil-valmistetta 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 näitä muita psykiatrisia oireita.

Potilaat, joilla on aiemmin ollut itsemurhaan liittyviä tapahtumia 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, itsemurhakäyttäytymisen tai -ajatusten lisääntymiseen tai outoon käytökseen. Jos tällaista esiintyy, tulee välittömästi hakeutua lääkärin hoitoon.

Sydän- ja verisuonivaikutukset

Valmisteen markkinoille tulon jälkeen on havaittu QT-ajan pidentymistä ja kammiooperäisiä rytmihäiriöitä, mukaan lukien kääntyvien kärkien takykardiaa (ks. kohdat 4.5, 4.8 ja 4.9). Fluoksetiinia pitää käyttää varoen potilaille, joilla on synnynäinen pitkä QT-oireyhtymä tai joiden suvussa on esiintynyt QT-ajan pitenemistä tai joilla on jokin muu rytmihäiriölle altistava kliininen tila (esim. hypokalemia, hypomagnesemia, bradykardia, akuutti sydäninfarkti tai kompensoitumaton 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.

Irreversiibelit, epäselektiiviset monoamiinioksidaasin estäjät (esim. iproniatsidi)

SSRI-lääkkeitä ja irreversiibejä, epäselektiivisiä monoamiinioksidaasin estäjiä (MAO:n estäjä) samanaikaisesti käytävillä 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, jäykkyyden, myoklonus, autonomisen hermoston epävakaumus, 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.

Serotoniinioireyhtymä ja pahanlaatuisen neuroleptioireyhtymän kaltaiset tapahtumat

Harvinaisissa tapauksissa fluoksetiinihoidon yhteydessä on ilmoitettu serotoniinioireyhtymän tai neuroleptioireyhtymän kaltaisia tapahtumia, erityisesti jos samanaikaisesti on käytetty muita serotonergisiä lääkkeitä (mm. L-tryptofaania) ja/tai neuroleptejä (ks. kohta 4.5). Koska nämä oireyhtymät voivat johtaa jopa kuolemaan, on fluoksetiinihoito lopetettava ja oireenmukainen hoito aloitettava, mikäli esiintyy näitä tapahtumia (joille ominaista ovat oireyryväs johon liittyy kuume, jäykkyyden, myoklonus, autonomisen hermoston epävakaumus, saattaa liittyä nopeita elintoimintojen muutoksia, sekä muutokset psyykkisessä tilassa, mm. sekavuus, ärtyisyys ja voimakas agitaatio, joka etenee deliriumiin ja koomaan).

Mania

Masennuslääkkeitä tulee käyttää varoen potilaille, joilla on esiintynyt mania-/hypomaniajaksoja. Fluoksetiinin, kuten muidenkin masennuslääkkeiden, käyttö on lopetettava maniavaiheessa.

Verenvuoto

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

Selektiiviset serotoniinin takaisinoton estäjät (SSRI) / serotoniinin ja noradrenaliinin takaisinoton estäjät (SNRI) voivat suurentaa synnytyksenjälkeisen verenvuodon riskiä (ks. kohdat 4.6, 4.8).

Kouristukset

Masennuslääkkeisiin liittyy kouristusriski. Siksi fluoksetiinin, kuten muidenkin masennuslääkkeiden, käyttö tulee aloittaa varovasti potilaille, joilla on esiintynyt kouristuksia. Hoito tulee lopettaa, jos potilaalle tulee kouristuksia tai jos kouristuksia alkaa esiintyä aiempaa tiheämmin. Fluoksetiinin käyttöä on vältettävä, jos potilaalla on epästabiili kouristushäiriö/epilepsia. Potilaita, joiden epilepsia on hallinnassa, on seurattava huolella (ks. kohta 4.5).

Sähköhoito (ECT)

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

Tamoksifeeni

Voimakas CYP2D6-estäjä fluoksetiini voi alentaa tamoksifeenin yhden aktiivisimman metaboliitin, endoksifeenin, pitoisuutta plasmassa. Sen vuoksi fluoksetiinin käyttöä tulisi välttää tamoksifeenihoidon aikana aina, kun mahdollista (ks. kohta 4.5).

Akatisia / psykomotorinen rauhattomuus

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

Diabetes

Diabeetikoilla SSRI-hoito saattaa vaikuttaa glukoositasapainoon. Fluoksetiinihoidon aikana on esiintynyt hypoglykemiaa ja hoidon loputtua hyperglykemiaa. Insuliinin ja/tai oraalisen diabeteslääkkeen annostusta saatetaan joutua muuttamaan.

Maksan/munuaisten toiminta

Fluoksetiini metaboloituu pääosin maksassa ja poistuu munuaisteitse. Potilaille, joiden maksan toiminta on merkittävästi heikentynyt, suositellaan pienempää, esim. joka toinen päivä tapahtuvaa annostusta. Kun vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (glomerulaarinen suodattumisnopeus, GFR < 10 ml/min) sairastaville dialyysipotilaille annettiin fluoksetiinia 20 mg/vrk 2 kuukauden ajan, ei plasman fluoksetiini- eikä norfluoksetiiniipitoisuuksissa havaittu eroa munuaistoiminnoiltaan terveisiin verrokkeihin nähden.

Ihottuma ja allergiset reaktiot

Ihottumaa, anafylaktisia tapahtumia ja progressiivisia systeemisiä (vakaviakin) tapahtumia (liittyen ihoon, munuaisiin, maksaan tai keuhkoihin) on ilmoitettu. Fluoksetiinin käyttö on lopetettava, jos ilmenee ihottumaa tai muita allergisia ilmiöitä, joille ei löydy muuta selitystä.

Painon lasku

Fluoksetiinia saaville potilaille voi ilmaantua painon laskua, mutta tämä on yleensä suhteessa lähtöpainoon.

SSRI-lääkkeiden lopettamiseen liittyvät vieroitusoireet

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

Vieroitusoireiden riski saattaa riippua useista tekijöistä, mm. lääkehoidon kestosta ja annoksesta sekä hoidon lopettamisen nopeudesta. Tavallisimmin on ilmoitettu haittoina huimausta, aistimisen häiriöitä (myös parestesioita), nukkumisen häiriöitä (myös unettomuutta ja voimakkaita unia), astenialia, agitaatiota tai ahdistuneisuutta, pahoinvointia ja/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 joillakin potilailla oireet saattavat pitkittyä (2–3 kuukauteen tai ylikin). Siksi on suositeltavaa vähentää Seronil-annosta potilaan tarpeiden mukaisesti vähitellen 1–2 viikon aikana, kun hoitoa ollaan lopettamassa (ks. kohta 4.2: ”Seronil-valmisteen lopettamisen yhteydessä ilmaantuvat vieroitusoireet”).

Mydriaasi

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

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.

Apuaineet

Seronil-tabletit sisältävät sakkaroosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen fruktoosi-intoleranssi, glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö tai sakkaroosi-isomaltaasin puutos, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Puoliintumisaika

Farmakokineettisten ja farmakodynaamisten yhteisvaikutusten yhteydessä (esim. vaihdettaessa fluoksetiini toiseen masennuslääkkeeseen) on muistettava fluoksetiinin ja norfluoksetiinin pitkä eliminaation puoliintumisaika (ks. kohta 5.2).

Vasta-aiheisia yhdistelmiä

Irreversiibelit, epäselektiiviset monoamiinioksidaasin estäjät (esim. iproniatsidi)

SSRI-lääkkeitä ja irreversiibeilejä, epäselektiivisiä monoamiinioksidaasin estäjiä (MAO:n estäjä) samanaikaisesti käytävillä potilailla on ilmoitettu esiintyneen vakavia ja joskus jopa kuolemaan johtaneita reaktioita.

Näissä tapauksissa oli serotoniinioireyhtymää muistuttavia piirteitä (jotka voidaan sekoittaa neuroleptioireyhtymään tai diagnosoida sinä). Syproheptadiinista ja dantroleenista voi olla hyötyä potilaille, joilla näitä reaktioita esiintyy. MAO:n estäjään liittyvän lääkeyhteisvaikutuksen oireita ovat kuume, jäykkyys, myoklonus, autonomisen hermoston epävakaumus, johon saattaa liittyä nopeita peruselintoimintojen muutoksia, sekä psyykkisen tilan muutokset, mm. sekavuus, ärtyisyys ja voimakas agitaatio, joka etenee deliriumiin ja koomaan.

Tämän vuoksi fluoksetiinia ei saa käyttää irreversiibelin, epäselektiivisen MAO:n estäjän kanssa (ks. kohta 4.3). Fluoksetiinihoito voidaan 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 estäjähoidon aloittamista.

Metoprololi, jota käytetään sydämen vajaatoiminnan hoitoon

Metoprololin haittatapahtumien, mukaan lukien liiallisen sydämen harvalyöntisyyden, riski voi lisääntyä, koska fluoksetiini estää metoprololin metaboliaa (ks. kohta 4.3).

Ei-suositeltavia yhdistelmiä

Tamoksifeeni

Kirjallisuudessa on ilmoitettu CYP2D6:n estäjien ja tamoksifeenin välillä farmakokineettinen yhteisvaikutus, joka pienentää tamoksifeenin yhden aktiivisen metaboliitin, endoksifeenin, pitoisuutta plasmassa 65–75 %. Joissakin tutkimuksissa on ilmoitettu tamoksifeenin tehon heikentymistä, silloin kun tamoksifeenia on käytetty yhdessä joidenkin masennuslääkkeinä käytettävien SSRI-lääkkeiden kanssa. Koska tamoksifeenin tehon heikkenemistä ei voida poissulkea, yhteiskäyttöä voimakkaiden CYP2D6:n estäjien (mukaan lukien fluoksetiinien) kanssa tulee aina välttää mahdollisuuksien mukaan (ks. kohta 4.4).

Alkoholi

Virallisissa tutkimuksissa fluoksetiini ei suurentanut veren alkoholipitoisuutta eikä tehostanut alkoholin vaikutuksia. SSRI-lääkkeiden ja alkoholin yhdistelmää ei kuitenkaan suositella.

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

Serotoniinioreyhtymän, johon kuuluu ripuli, sydämen tiheälyöntisyys, hikoilu, vapina, sekavuus ja kooma, riski. Jos näiden vaikuttavien aineiden samanaikaista käyttöä fluoksetiinin kanssa ei voida välttää, potilaan kliinistä tilaa on seurattava tarkasti ja samanaikaisen lääkkeen käyttö on aloitettava pienimmällä suositellulla annoksella (ks. kohta 4.4).

Mekitatsiini

Mekitatsiinin haittatapahtumien (kuten QT-ajan pidentymisen) riski voi lisääntyä, koska fluoksetiini estää mekitatsiinin metaboliaa.

Varotoimia vaativat yhdistelmät

Fenytoiini

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

Serotonergiset lääkkeet (esim. litium, tramadoli, buprenorfiini, triptaanit, tryptofaani, selegiliini [MAO-B:n estäjä], mäkikuisma [Hypericum perforatum])

SSRI-lääkkeiden ja muiden serotonergisesti vaikuttavien lääkkeiden samanaikaisen annon yhteydessä on ilmoitettu lievä serotoniinioreyhtymä. Tämän vuoksi fluoksetiinin ja näiden lääkkeiden samanaikaisessa käytössä on oltava varovainen ja seurattava potilaan kliinistä tilaa aiempaa tarkemmin ja tiheämmin (ks. kohta 4.4).

QT-ajan pidentyminen

Farmakokineettisiä ja farmakodynaamisia tutkimuksia fluoksetiinilla ja muilla QT-aikaa pidentävillä lääkevalmisteilla ei ole tehty. Fluoksetiinin ja tällaisten lääkevalmisteiden additiivista vaikutusta ei voida poissulkea. Tämän vuoksi varovaisuutta on noudatettava käytettäessä samanaikaisesti fluoksetiinia ja QT-aikaa pidentäviä lääkeaineita, 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 halofantriini) ja tiettyjä antihistamiineja (astemitsoli,

mitsolastiini) (ks. kohdat 4.4, 4.8 ja 4.9).

Hemostaasiin vaikuttavat lääkeaineet (oraaliset antikoagulantit niiden vaikutusmekanismista riippumatta, antitromboottiset lääkeaineet, mukaan lukien ASA ja tulehduskipulääkkeet eli NSAIDit)
Verenvuotoriskin lisääntyminen. 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

Yksittäistapauksissa fluoksetiinin masennusta lievittävä vaikutus on vähentynyt, silloin kun potilas on saanut samanaikaisesti syproheptadiinia.

Hyponatremiaa aiheuttavat lääkkeet

Hyponatremia on fluoksetiinin haittavaikutus. Yhteiskäyttö muiden sellaisten lääkeaineiden kanssa, joihin liittyy hyponatremiaa (esim. diureetit, desmopressiini, karbamatsepiini, okskarbatsepiini), voi lisätä riskiä (ks. kohta 4.8).

Kouristuskynnystä alentavat lääkkeet

Kouristukset ovat fluoksetiinin haittavaikutus. Yhteiskäyttö muiden kouristuskynnystä mahdollisesti alentavien lääkkeiden (esim. trisykliset masennuslääkkeet, muut SSRI-lääkkeet, fentiatsiini, butyrofenonit, meflokiini, klorokiini, bupropioni, tramadoli) kanssa voi lisätä kouristusriskiä.

Muut CYP2D6-entsyymien kautta metaboloituvat lääkkeet

Fluoksetiini on vahva CYP2D6-entsyymien estäjä. Tämän vuoksi sen käyttö yhdessä tämän entsyymijärjestelmän kautta metaboloituvien lääkkeiden kanssa voi johtaa lääkeaineisyhteisvaikutuksiin. Näin käy etenkin silloin, jos lääkeaineen terapeuttinen indeksi on pieni (kuten flekainidilla, propafenonilla ja nebivololilla) tai jos annosta titrataan, mutta myös atomoksetiinin, karbamatsepiinin, trisyklisten masennuslääkkeiden ja risperidonin kanssa. Tällaisten lääkeaineiden käyttö on aloitettava mahdollisimman pienellä annoksella tai jo käytössä oleva annos on muutettava mahdollisimman pieneksi. Näin on tehtävä myös silloin, jos fluoksetiinia on käytetty edeltävien 5 viikon aikana.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Joissakin epidemiologisissa tutkimuksissa fluoksetiinin käytön raskauden ensimmäisen kolmanneksen aikana on havaittu suurentavan sydän- ja verisuonivikojen riskiä. Näiden sydänvikojen syntymekanismi on tuntematon. Kaiken kaikkiaan tutkimukset viittaavat siihen, että fluoksetiinia käyttävien äitien riski saada lapsi, jolla on synnynnäinen sydän- ja verisuonivika, on noin 2/100. Väestössä keskimäärin riski saada lapsi, jolla on synnynnäinen sydänvika, on noin 1/100.

Epidemiologiset tutkimukset viittaavat siihen, että SSRI-lääkkeiden käyttöön, erityisesti raskauden loppuajana, saattaa liittyä kohonnut keuhkoverenkierron vastus vastasyntyneillä (PPHN). Havaittu riski oli noin 5 tapausta 1 000:ta raskautta kohti. Väestössä keskimäärin esiintyy 1–2 PPHN-tapausta 1 000:ta raskautta kohti.

Fluoksetiinia ei pidä käyttää raskauden aikana, ellei raskaana olevan potilaan kliininen tilanne edellytä fluoksetiinihoitoa ja oikeuta sikiölle mahdollisesti aiheutuvan haitan. Lääkkeen käytön nopeaa keskeyttämistä on vältettävä raskauden aikana (ks. kohta 4.2 Annostus ja antotapa). Jos fluoksetiinia käytetään raskauden aikana, varovaisuuteen on aiheutta erityisesti raskauden myöhäisvaiheessa sekä ennen synnytystä, sillä vastasyntyneillä on havaittu seuraavia vaikutuksia: ärtyisyyttä, vapinaa, hypotoniaa, tyyntymätöntä itkua sekä imemis- tai nukkumisvaikeuksia. 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 (fluoksetiini 4–6 vrk ja norfluoksetiini 4–16 vrk).

Havaintoihin perustuvat tiedot osoittavat, että selektiivisille serotoniinin takaisinoton estäjille /

serotoniinin ja noradrenaliinin takaisinoton estäjille altistuminen synnytystä edeltävän kuukauden aikana suurentaa synnytyksen jälkeisen verenvuodon riskiä (alle kaksinkertaisesti) (ks. kohdat 4.4, 4.8).

Imetys

Fluoksetiinin ja sen metaboliitin norfluoksetiinin tiedetään kulkeutuvan äidinmaitoon. Rintaruokinnassa oleville imeväisille lapsille on ilmaantunut 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 (ks. kohta 5.3). Tapauselostukset joitakin SSRI-lääkkeitä käyttäneistä ihmisistä ovat osoittaneet, että vaikutus siittiöihin on palautuva. Tähän mennessä vaikutusta ihmisen fertiliteettiin ei ole havaittu.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

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

4.8 Haittavaikutukset

a) Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Yleisimmin ilmoitetut haittavaikutukset fluoksetiinia saaneilla potilailla olivat päänsärky, pahoinvointi, unettomuus, uupumus ja ripuli. Haittavaikutukset saattavat lievitä ja niiden esiintyminen vähentyy hoidon jatkuessa, eivätkä ne yleensä vaadi hoidon lopettamista.

b) Haittavaikutukset taulukoituina

Alla olevassa taulukossa on kuvattu haittavaikutukset, joita on havaittu fluoksetiinihoidon aikana aikuisilla ja pediatriisilla potilailla. Osa haittavaikutuksista on yhteisiä muiden SSRI-lääkkeiden kanssa.

Seuraavat yleisyysluokat on laskettu aikuisille tehdyistä kliinisistä tutkimuksista (n = 9 297) ja spontaaniraportoinnin perusteella.

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 ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Tuntematon
<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>Psykkiset häiriöt</i>				
Unettomuus ²	Ahdistuneisuus, hermostuneisuus, levottomuus, jännittyneisyys, libidon heikentyminen ³ , unihäiriöt, poikkeavat unet ⁴	Depersonalisaatio, mielialan kohoaminen, euforia, poikkeava ajattelu, poikkeava orgasmi ⁵ , hampaiden narskuttelu, itsemurha-ajatukset ja -käyttäytyminen ⁶	Hypomania, mania, hallusinaatiot, agitaatio, paniikkikohtaukset, sekavuus, dysfemia, aggressiivisuus	
<i>Hermosto</i>				
Päänsärky	Huomiokyvyn häiriöt, heitehuimaus, makuaistin häiriöt, letargia, uneliaisuus ⁷ , vapina	Psykomotorinen levottomuus, dyskinesia, ataksia, tasapainohäiriö, myoklonus, muistin heikkeneminen	Konvulsio, akatisia, tardiivi dyskinesia, serotoniinioireyhtymä	
<i>Silmät</i>				
	Näön hämärtyminen	Mydriaasi		
<i>Kuulo ja tasapainoelin</i>				
		Tinnitus		
<i>Sydän</i>				
	Palpitaatiot, pidentynyt QT-aika (QTcF ≥ 450 msec) ⁸		Kammioperäiset rytmihäiriöt (mukaan lukien kääntyvien kärkien takykardia)	
<i>Verisuonisto</i>				
	Punastuminen ⁹	Hypotensio	Vaskuliitti, vasodilataatio	
<i>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</i>				
	Haukottelu	Hengenahdistus, nenäverenvuoto	Faryngiitti, keuhkotapahtumat (histopatologialtaan vaihtelevat tulehdusprosessit ja/tai fibroosi) ¹⁰	
<i>Ruoansulatuselimistö</i>				
Ripuli, pahoinvointi	Oksentelu, dyspepsia, suun kuivuminen	Dysfagia, ruoansulatuskanavan verenvuoto ¹¹	Ruokatorven kipu	
<i>Maksa ja sappi</i>				
			Idiosynkraattinen hepatiitti	
<i>Iho ja ihonalainen kudος</i>				
	Ihottuma ¹² , urtikaria, kutina, liihakikoilu	Alopesia, mustelmataipumus, kylmä hiki	Angioedeema, ekkymoosi, valoherkkyysoireyhtymä, purppura, <i>erythema multiforme</i> , Stevens-Johnsonin oireyhtymä, toksinen epidermaalinen nekrolyysi (Lyellin	

			oireyhtymä)	
<i>Luusto, lihakset ja sidekudos</i>				
	Nivelkipu	Lihasnäykäykset	Lihaskipu	
<i>Munuaiset ja virtsatie</i>				
	Tihentynyt virtsaamistarve ¹³	Virtsaamisvaikeudet	Virtsaretentio, virtsaamishäiriö	
<i>Sukupuolielimet ja rinnat</i>				
	Gynekologinen verenvuoto ¹⁴ , erektiohäiriö, ejakulaatiohäiriö ¹⁵	Seksuaalinen toimintahäiriö	Galaktorrea, hyperprolaktinemia, priapismi	Synnytyksenjälkeinen verenvuoto ¹⁷
<i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</i>				
Uupumus ¹⁶	Kihelmöinti, vilunväristykset	Huonovointisuus, epänormaali olo, kylmän tunne, kuuman tunne	Limakalvon verenvuoto	
<i>Tutkimukset</i>				
	Painon lasku		Transaminaasiarvojen suureneminen, glutamyyli-transferraasi-arvon suureneminen	

¹ Mukaan lukien anoreksia

² Mukaan lukien enneaikainen aamuhäätäminen, nukahtamisvaikeudet ja katkonaisena nukkumisena tai keskiyön tunteina esiintyvä unettomuus

³ Mukaan lukien libidon menetys

⁴ Mukaan lukien painajaisunet

⁵ Mukaan lukien orgasmikyvyttömyys

⁶ Mukaan lukien toteutunut itsemurha, suisidaalinen masennus, tahallinen itsensä vahingoittaminen, itsetuhoiset ajatukset, itsemurhakäyttäytyminen, itsemurha-ajatukset, itsemurhan yritys, sairaalloiset ajatukset, itseä vahingoittava käytös. Nämä oireet voivat johtua perussairaudesta.

⁷ Mukaan lukien liikaunisuus ja sedaatio

⁸ Perustuu kliinisten tutkimusten EKG-mittauksiin

⁹ Mukaan lukien kuumat aallot

¹⁰ Mukaan lukien atelektaasi, interstitiaalinen keuhkosairaus, pneumoniitti

¹¹ Mukaan lukien useimmiten ienverenvuotoa, verioksentelua, veriulosteita, verenvuotoa peräsuolesta, veristä ripulia, mustia veriulosteita, mahalaukun haavauman verenvuotoa.

¹² Mukaan lukien eryteema, hilseilevä ihottuma, punoittavat hikirakkulat, ihottuma, punoittava ihottuma, folliculaarinen ihottuma, yleistynyt ihottuma, makulaarinen ihottuma, makulopapulaarinen ihottuma, tuhkarokkotyyppinen ihottuma, papulaarinen ihottuma, kutiava ihottuma, rakkulainen ihottuma, umbilikaalinen punoittava ihottuma

¹³ Mukaan lukien tiheävirtsaus

¹⁴ Mukaan lukien kohdunkaulan verenvuoto, kohdun toimintahäiriö, kohdun verenvuoto, sukupuolielinten verenvuoto, menometrorragia, menorragia, metrorragia, polymenorea, postmenopausaalinen verenvuoto, emättimen verenvuoto

¹⁵ Mukaan lukien ejakulaation puuttuminen, ejakulaatiohäiriö, enneaikainen ejakulaatio, viivästynyt ejakulaatio, retrogradinen ejakulaatio

¹⁶ Mukaan lukien heikkous

¹⁷ Tätä haittatapahtumaa on ilmoitettu selektiiviset serotoniinin takaisinoton estäjät / serotoniinin ja noradrenaliinin takaisinoton estäjät -luokkaan kuuluvien lääkkeiden yhteydessä (ks. kohdat 4.4., 4.6).

c) Kuvaus valikoiduista haittavaikutuksista

Itsemurha / Itsemurha-ajatukset tai kliininen 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 mekanisme ei tunneta.

Fluoksetiinihoitojen lopettamisen yhteydessä todettavat vieroitusoireet: Fluoksetiinihoidon lopettaminen johtaa usein vieroitusoireisiin. Yleisimmien ilmoitetut reaktiot ovat heitehuimaus, aistitoimintojen häiriöt (mukaan lukien parestesiat), unihäiriöt (mukaan lukien unettomuus ja voimakkaat unet), astenia, agitaatio tai ahdistuneisuus, pahoinvointi ja/tai oksentaminen, vapina ja päänsärky. Nämä tapahtumat ovat yleensä lieviä tai keskivaikeita ja itsestään rajoittuvia, mutta joillakin potilailla nämä oireet voivat olla vaikeita ja/tai pitkäkestoisia (ks. kohta 4.4). Siksi on suositeltavaa vähentää Seronil-annosta vähitellen, kun lääkehoitoa ei enää tarvita (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

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

Seuraavassa on kuvattu haittavaikutuksia, joita on havaittu erityisesti tai joiden yleisyysluokka tässä populaatiossa on eri. Näiden tapahtumien yleisyysluokat perustuvat kliinisiin pediatriisiin tutkimuksiin (n = 610).

Kliinisissä pediatriisissa tutkimuksissa ilmeni useammin itsemurhaan liittynyttä käyttäytymistä (itsemurhayritys ja itsemurha-ajatuksia), vihamielisyyttä (ilmoitetut tapahtumat olivat suuttumus, ärtyisyys, aggressiivisuus, kiihtyneisyys, aktiivatio-oireyhtymä), maanisia reaktioita, mukaan lukien maniaa ja hypomaniaa (tutkituilla potilailla ei edeltäviä ilmoitettuja episodeja), ja nenäverenvuotoa niillä lapsilla ja nuorilla, joita hoidettiin antidepressiivisellä lääkityksellä, kuin niillä, jotka saivat lumelääkettä.

Kliinisen käytön on ilmoitettu aiheuttaneen yksittäistapauksissa kasvun hidastumista (ks. kohta 5.1).

Kliinisissä pediatriisissa tutkimuksissa fluoksetiinihoitoon liittyi myös alkalisen fosfataasin pitoisuuden pienenemistä.

Ilmoitusten mukaan fluoksetiinin kliininen käyttö pediatriisille potilaille on yksittäistapauksissa aiheuttanut myös haittatapahtumia, jotka saattavat viitata sukupuolikypsyyden kehitysviiveeseen tai sukupuolitoiminnan häiriöön. (Ks. myös kohta 5.3).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haittatasapainon 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

Pelkän fluoksetiinin aiheuttamat yliannostuksen oireet ovat yleensä lieviä. Yliannostuksen oireita ovat olleet pahoinvointi, oksentelu, kouristukset, sydän- ja verisuonihäiriöt, jotka vaihtelevat oireettomista rytmihäiriöistä (mukaan lukien nodaalirytmä ja kammioperäiset rytmihäiriöt) tai QT_c-ajan pidentymiseen viittaavista EKG-muutoksista sydämenpysähdykseen (mukaan lukien hyvin harvinaisissa tapauksissa kääntyvien kärkien takykardia), keuhkojen toimintahäiriö ja erilaiset keskushermoston toiminnan muutosten merkit (voivat vaihdella kiihottuneisuudesta koomaan). Hyvin harvoin on todettu pelkästään fluoksetiiniyliannostuksen aiheuttaneita kuolemantapauksia.

Hoito

Sydämen ja peruselintoimintojen seuranta suositellaan oireenmukaisen yleishoidon ja tukihoidon

rinnalla. Erityistä vastalääkettä ei tunneta.

Tehostetun diureesin, dialyysin, hemoperfuusion ja verenvaihdon hyöty on epätodennäköistä.

Aktiivihiihi, jota voidaan käyttää sorbitolin kanssa, saattaa olla yhtä tehokas tai tehokkaampi kuin oksennuttaminen tai mahahuuhtelu. Yliannostuksen hoidossa on huomioitava, että potilas on saattanut ottaa useita lääkkeitä samanaikaisesti. Potilasta on ehkä syytä seurata pidemmän aikaa, jos hän on ottanut yliannoksen trisyklisiä masennuslääkkeitä ja jos hän samalla käyttää tai on hiljattain käyttänyt fluoksetiinia.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Masennuslääkkeet ja keskushermostoa stimuloivat lääkeaineet, selektiiviset serotoniinin takaisinoton estäjät, ATC-koodi: N06AB03

Fluoksetiini on selektiivinen serotoniinin takaisinoton estäjä, jonka vaikutusmekanismi luultavimmin perustuu juuri tähän estovaikutukseen. Fluoksetiinilla ei ole käytännössä hakuisuutta muihin reseptoreihin, kuten α_1 -, α_2 -, ja β -adrenergisiin, serotonergisiin, dopaminergisiin, histaminergisiin (H₁) reseptoreihin eikä muskariini- eikä GABA-reseptoreihin.

Vakavat masennustilat

Kliinisiä tutkimuksia on tehty vakavaa masennustilaa sairastaville potilaille käyttäen vertailuvalmisteina lumelääkettä ja aktiivista verrokkia. Hamiltonin arviointiasteikolla (HAM-D) mitattuna Seronil todettiin merkitsevästi tehokkaammaksi kuin lumelääke. Näissä tutkimuksissa Seronil-valmisteella saatiin huomattavasti parempi hoitovaste (määriteltynä 50 %:n HAM-D-pisteiden arvon pienenemisenä) ja remissio merkitsevästi useammin kuin plasebolla.

Annosvaste

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

Pakko-oireinen häiriö

Lyhytaikaisissa tutkimuksissa (alle 24 viikkoa) fluoksetiini osoittautui plaseboa huomattavasti tehokkaammaksi. Hoidon vaikutus näkyi jo annostasolla 20 mg/vrk, mutta suuremmilla annoksilla (40–60 mg/vrk) vaste saatiin useammin. Tehokkuutta ei ole osoitettu pitkäaikaistutkimuksissa (kolmen lyhytaikaisen tutkimuksen jatkotutkimus ja relapsien estotutkimus).

Bulimia nervosa

Lyhytaikaisissa tutkimuksissa (alle 16 viikkoa), joissa arvioitiin DSM-III-R-kriteerien mukaisesti *bulimia nervosaa* sairastavia avohoitopotilaita, fluoksetiini 60 mg vuorokaudessa vähensi ahmimis- ja oksentamistarvetta huomattavasti tehokkaammin kuin lumelääke. Pitkäaikaistehokkuudesta ei kuitenkaan voida tehdä johtopäätöksiä.

Kahdessa plasebokontrolloidussa 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 toimiin ja ihmissuhteisiin. Ehkäisytabletteja käyttäviä potilaita ei otettu tutkimukseen mukaan. Ensimmäisessä tutkimuksessa annettiin 20 mg fluoksetiinia vuorokaudessa yhtäjaksoisesti 6 kuukautiskierron ajan, ja paranemista havaittiin ensisijaisen tehokkuusparametrin osalta (ärtyneisyys, ahdistuneisuus ja huonovointisuus). Toisessa tutkimuksessa, jossa lääkettä annettiin ainoastaan keltarauhasvaiheessa (20 mg/vrk 14 vuorokautta) 3 kuukautiskierron ajan, paranemista havaittiin ensisijaisen tehokkuusparametrin osalta (Daily Record of Severity of Problems -asteikko). Selkeitä johtopäätöksiä tehokkuudesta tai hoidon kestosta ei näiden tutkimusten perusteella voida kuitenkaan tehdä.

Pediatriset potilaat

Vakavat masennustilat

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 Seronil 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) pistemääriä. Molemmissa tutkimuksissa potilaat täyttivät keskivaikean tai vaikean 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 mukaanottamisesta 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 määriteltiin 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, $p = < 0,001$.

Vaikutukset kasvuun, ks. kohdat 4.4 ja 4.8

Kun pediatriset potilaat saivat fluoksetiinia kliinisessä tutkimuksessa, he kasvoivat 19 hoitoviikon jälkeen keskimäärin 1,1 cm vähemmän pituutta ($p = 0,004$) ja heidän painonsa nousi keskimäärin 1,1 kg vähemmän ($p = 0,008$) kuin lumehoitoa saaneilla.

Retrospektiivisessä havainnointitutkimuksessa, jossa käytettiin kaltaistettuja verrokkeja ja fluoksetiinihoidon keskikesto oli 1,8 v, fluoksetiinihoitoa saaneiden pediatristen potilaiden odotuspituuteen suhteutettu pituuskasvu ei eronnut kaltaistettujen, hoitamattomien verrokkien pituuskasvusta (0,0 cm, $p = 0,9673$).

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Suun kautta annettuna fluoksetiini imeytyy hyvin maha-suolikanavasta. Ruoka ei vaikuta fluoksetiinin biologiseen hyötysuuteen.

Jakautuminen

Suurin osa (95 %) fluoksetiinista sitoutuu plasman proteiineihin, ja fluoksetiini jakautuu laajasti (jakautumistilavuus: 20–40 l/kg). Lääkkeen pitoisuudet plasmassa saavuttavat vakaan tilan usean viikon annostelun jälkeen. Vakaan tilan pitoisuudet pitkäaikaiskäytön jälkeen vastaavat niitä pitoisuuksia, jotka todetaan 4–5 viikon käytön jälkeen.

Biotransformaatio

Fluoksetiinin farmakokinetiikka on epälineaarinen, ja maksassa tapahtuu ensikierron metabolia. Pitoisuus nousee plasmassa huippuunsa yleensä 6–8 tunnin kuluttua lääkkeen antamisesta. Fluoksetiini metaboloituu laajasti polymorfisen CYP2D6-entsyymin välityksellä. Fluoksetiini metaboloituu pääosin 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 (60 %) munuaisten kautta. Fluoksetiini erittyy äidinmaitoon.

Erityisryhmät

Vanhukset: Kinetiikassa ei ole eroja terveiden vanhusten ja nuorempien henkilöiden välillä.

Pediatriiset potilaat: Lapsilla fluoksetiinin keskimääräinen pitoisuus on n. 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 (alkoholikirroosissa) fluoksetiinin puoliintumisaika pitenee 7 päivään ja norfluoksetiinin 12 päivään. Pienempää annosta tai antovälien pidentämistä tulee harkita.

Munuaisten vajaatoiminta: Kun potilaille, joilla on lievästi tai kohtalaisesti heikentynyt tai täysin lakannut (anuria) munuaistoiminta, annettiin kerta-annos fluoksetiinia, ei kinetiikassa havaittu eroja terveillä vapaaehtoisilla havaittuihin arvoihin nähden. Toistuvan annostelun jälkeen voi plasman vakaan tilan pitoisuus kuitenkin suurentua.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

In vitro -tutkimuksissa tai eläintutkimuksissa ei ole havaittu todisteita karsinogeenisuudesta eikä mutageenisuudesta.

Eläinkokeet täysikasvuisilla eläimillä

Kaksi sukupolvea kestäneessä lisääntymistutkimuksessa rotilla, fluoksetiinilla ei ollut haittavaikutuksia paritteluun eikä fertiiliteettiin, se ei ollut teratogeeninen eikä vaikuttanut jälkeläisten kasvuun, kehitykseen tai lisääntymiseen. Pitoisuudet ruuassa vastasivat suunnilleen 1,5; 3,9 ja 9,7 mg fluoksetiinia ruumiin painokiloa kohti. Fluoksetiini, annettuna 3 kuukauden ajan ruuassa päivittäin noin 31 mg/kg vastaava annos, laski uroshiirten kivesten painoa ja vähensi siittiöiden muodostumista. Tämä annos kuitenkin ylittää suurimman siedetyn annoksen (MTD), sillä merkittäviä toksisia vaikutuksia oli nähtävissä.

Eläinkokeet nuorilla eläimillä

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 luurankolihasien 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 serotoniinin 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

Tablettiydin

Mannitoli (E421)

Maissitärkkelys

Povidoni

Selluloosa, mikrokiteinen

Magnesiumstearaatti

Kalvopäällyste

Hypromelloosi

Sakkarooosi

Titaanidioksidi (E171)

Polysorbaatti 80

Glyseroli 85 %

Magnesiumstearaatti

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

10 mg tabletti: 3 vuotta.

60 mg tabletti: 2 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

HDPE-tölkki, HDPE-kierrekorkki: 30 ja 100 tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Orion Corporation

Orionintie 1

02200 Espoo

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

10 mg tabletti: 11421

60 mg tabletti: 12610

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

10 mg tabletti

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 28.3.1994

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 15.5.2008

60 mg tabletti

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 8.9.1997

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 15.5.2008

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

29.10.2020

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDELETS NAMN

Seronil 10 mg filmdragerade tabletter
Seronil 60 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En tablett innehåller 11,2 mg eller 67,1 mg fluoxetinhydroklorid motsvarande 10 mg eller 60 mg fluoxetin.

Hjälpämne med känd effekt: sackaros (10 mg tabl.: 0,55 mg, 60 mg tabl.: 0,73 mg.
För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Tablett, filmdragerad

10 mg tablett: Vit till nästan vit, filmdragerad kapselformad tablett med brytskåra, storlek 5 x 10 mm.

60 mg tablett: Vit till nästan vit, filmdragerad kapselformad tablett med brytskåra och koden FL 60, storlek 6 x 14 mm.

Tabletten kan delas i två lika stora doser.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Vuxna

- Egentliga depressioner
- Tvångssyndrom
- *Bulimia nervosa*: Seronil används som komplement till psykoterapi för att minska hetsätning och självrensning.

Pediatrik population (minst 8 år)

Måttlig till svår egentlig depression, om depressionen inte har svarat på 4–6 tillfällen med psykoterapi. Antidepressiv läkemedelsbehandling ska ges till barn eller ungdomar med måttlig till svår depression endast i kombination med samtidig psykoterapi.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Egentliga depressioner

Vuxna och äldre: Den rekommenderade dosen är 20 mg per dygn. Dosens lämplighet bör utvärderas och vid behov justeras 3–4 veckor efter påbörjad behandling och sedan efter kliniskt behov. Även om högre doser kan öka risken för biverkningar kan dosen gradvis ökas upp till den maximala dosen 60 mg hos patienter som inte får ett tillfredsställande svar på 20 mg (se avsnitt 5.1). Dosen ska anpassas försiktigt och individuellt och patientens underhållsdos ska vara lägsta effektiva dos.

Patienter med depression ska behandlas tillräckligt länge och minst 6 månader för att symtomfrihet ska

kunna säkerställas.

Tvångssyndrom

Vuxna och äldre: 20–60 mg/dygn. Den rekommenderade dosen är 20 mg per dygn. Även om högre doser kan öka risken för biverkningar kan dosen efter två veckor ökas gradvis upp till den maximala dosen 60 mg hos patienter som inte får ett tillfredsställande svar på 20 mg.

Om ingen förbättring ses inom 10 veckor ska fluoxetinbehandlingen omprövas. Om ett bra behandlingssvar fås kan behandlingen fortsätta med en individuellt anpassad dos. Systematiska undersökningar av optimal längd för fluoxetinbehandling har inte utförts, men eftersom tvångssyndrom är ett kroniskt tillstånd kan fortsatt behandling övervägas även efter 10 veckor hos patienter som har svarat på behandlingen. Dosen ska anpassas noga för varje individ och lägsta effektiva underhållsdos ska användas. Behovet av behandling ska omvärderas regelbundet. Vissa läkare rekommenderar samtidig beteendeterapi för patienter som svarat bra på farmakoterapi.

Effekten av långtidsbehandling (mer än 24 veckor) har inte visats vid behandling av tvångssyndrom.

Bulimia nervosa

Vuxna och äldre: Den rekommenderade dosen är 60 mg per dygn. Effekten av långtidsbehandling (mer än 3 månader) har inte visats vid behandling av *bulimia nervosa*.

Vuxna – alla indikationer

Rekommenderad dos kan ökas eller minskas. Dygnsdoser på mer än 80 mg har inte undersökts systematiskt.

När fluoxetinbehandlingen sätts ut finns den aktiva substansen kvar i kroppen i flera veckor. Detta ska beaktas när behandlingen påbörjas eller avslutas.

Pediatrisk population (minst 8 år) (måttlig till svår egentlig depression)

Behandlingen ska inledas och övervakas av specialistläkare. Startdosen är 10 mg per dygn. Dosen ska anpassas försiktigt och individuellt och patientens underhållsdos ska vara lägsta effektiva dos.

Dosen kan höjas till 20 mg per dygn efter en eller två veckor. Erfarenheter av dygnsdoser över 20 mg är begränsade. Det finns endast begränsade data om behandling över 9 veckor.

Pediatrisk population med låg kroppsvikt

Hos barn med låg kroppsvikt är läkemedelskoncentrationen i plasma proportionellt högre än hos andra och därför kan lägre läkemedelsdoser räcka till för att uppnå behandlingssvar (se avsnitt 5.2).

Hos barn som svarar på behandlingen ska behovet av behandling efter 6 månader bedömas. Om inget behandlingssvar uppnås efter 9 veckor ska behandlingsalternativ övervägas.

Äldre personer

Försiktighet ska iakttas när dosen ökas och dygnsdoser över 40 mg rekommenderas vanligen inte. Högsta rekommenderade dos är 60 mg per dygn.

Nedsatt leverfunktion / interaktioner med fluoxetin

En lägre dos eller längre dosintervall (t.ex. 20 mg varannan dag) ska övervägas hos patienter med nedsatt leverfunktion (se avsnitt 5.2) samt för patienter som samtidigt använder läkemedel som kan ha interaktioner med fluoxetin (se avsnitt 4.5).

Utsättningssymtom vid avbrytande av behandling med Seronil

Snabbt utsättande av läkemedlet ska undvikas. När behandling med Seronil avslutas ska dosen gradvis minskas under minst 1–2 veckor för att undvika utsättningssymtom (se avsnitt 4.4 och 4.8). Om oacceptabla symtom uppkommer efter en dosminskning eller när medicineringen avslutas finns det anledning att överväga att återgå till den tidigare läkemedelsdosen. Därefter kan läkaren fortsätta att minska dosen men i långsammare takt.

Administreringsätt

Oral administrering.

Fluoxetin kan ges som enstaka dos eller uppdelad på flera doser under eller mellan måltiderna.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot fluoxetin eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

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

Fluoxetin får inte användas i kombination med metoprolol som används för behandling av hjärtsvikt (se avsnitt 4.5).

4.4 Varningar och försiktighet

Pediatrisk population

I kliniska prövningar 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. Hos barn och ungdomar i åldern 8–18 år ska Seronil endast användas vid behandling av måttlig till svår egentlig depression och inte för någon annan indikation. Om det ändå är kliniskt motiverat och beslut fattas om att inleda behandling med fluoxetin ska patienten noggrant övervakas med avseende på eventuella självmordssymtom. Det finns också endast begränsade data om säkerhet på lång sikt hos barn och ungdomar, bl.a. vad gäller tillväxt, könsmognad samt kognitiv, emotionell och beteendemässig utveckling (se avsnitt 5.3).

Minskad längdtillväxt och minskad viktökning konstaterades hos barn och ungdomar som behandlades med fluoxetin i en klinisk läkemedelsprövning på nitton veckor (se avsnitt 5.1). Det finns inga bevis på om behandling med fluoxetin påverkar förmågan att uppnå normal längd i vuxen ålder. Det är möjligt att puberteten är sen (se avsnitt 5.3 och 4.8). Tillväxt och pubertetsutveckling (längd, vikt och Tanner-klass) ska därför följas under och efter behandling med fluoxetin. Om någonda av dem verkar avta ska remiss till bedömning hos barnläkare övervägas.

Mani och hypomani konstaterades generellt i kliniska prövningar som undersökte pediatrika patienter (se avsnitt 4.8). Därför rekommenderas det att förekomst av mani/hypomani kontrolleras regelbundet. Fluoxetinbehandlingen ska avbrytas om patienten går in i en manisk fas.

Det är viktigt att förskrivaren diskuterar risker och fördelar av behandlingen med barnet/ungdomen och/eller hans/hennes föräldrar.

Suicid/suicidtankar eller klinisk försämring

Depression associeras med en ökad risk för suicidtankar, självskador och suicid (självmordsrelaterade händelser). Denna risk kvarstår tills påtaglig förbättring sker i själva tillståndet. Eftersom förbättring eventuellt inte sker under de första veckorna efter behandlingsstart ska patienterna följas noga tills förbättring sker. Baserat på klinisk erfarenhet är det känt att suicidrisken ökar under de tidiga förbättringsfaserna.

Även andra psykiatriska indikationer för vilka Seronil kan förskrivas kan medföra ökad risk för självmordsrelaterade händelser. Dessa andra sjukdomar eller symtom kan dessutom uppträda samtidigt med depression. Därför ska samma försiktighet som iaktas vid behandling av patienter med egentlig depression också iaktas vid behandling av patienter med andra psykiatriska sjukdomar.

Patienter med tidigare självmordsrelaterade händelser eller med påtagliga suicidtankar innan behandlingen påbörjas har en ökad risk för suicidtankar eller suicidförsök och de ska observeras

särskilt noga under behandlingen. En metaanalys av placebokontrollerade kliniska prövningar gällande antidepressiva läkemedel hos vuxna patienter med psykiatriska sjukdomar visade att benägenheten för suicidalt beteende ökade vid behandling med antidepressiva läkemedel jämfört med placebo hos patienter yngre än 25 år. Riskbenägna patienter ska följas noga i de tidiga faserna av behandlingen och vid dosförändringar. Patienter (och vårdgivare) ska vara observanta på tecken till klinisk försämring, suicidalt beteende/suicidtankar eller andra beteendeförändringar. Om dessa förekommer ska läkarvård omedelbart uppsökas.

Kardiovaskulär påverkan

Efter marknadsintroduktion har förlängt QT-intervall och ventrikulär arytm, inklusive Torsades de Pointes, rapporterats (se avsnitt 4.5, 4.8 och 4.9).

Fluoxetin ska användas med försiktighet till patienter med medfött förlängt QT-syndrom eller ärftlig QT-förlängning eller andra kliniska riskfaktorer för arytm (t.ex. hypokalemi, hypomagnesemi, bradykardi, akut hjärtinfarkt eller okompenserad hjärtsvikt) eller ökad exponering för fluoxetin (t.ex. nedsatt leverfunktion).

Ett EKG ska övervägas innan behandlingen påbörjas om patienten har stabil hjärtsjukdom.

Om tecken på hjärtarytm uppstår under behandlingen med fluoxetin ska behandlingen avslutas och ett EKG utföras.

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

Allvarliga fall, ibland med dödlig utgång, har rapporterats hos patienter som har använt SSRI-läkemedel tillsammans med irreversibla, icke-selektiva monoaminoxidashämmare (MAO-hämmare).

I vissa fall observerades drag som påminde om serotonergt syndrom (som kan blandas ihop med och diagnostiseras som malignt neuroleptikasyndrom). Cyproheptadin och dantrolen kan vara till nytta för patienter med dessa reaktioner. Symtomen på en läkemedelsinteraktion med en MAO-hämmare är hypertermi, rigiditet, myoklonus, instabilitet i autonoma nervsystemet, eventuellt med snabba förändringar i vitala funktioner, förändringar i psykisk status, bl.a. förvirring, irritabilitet och häftig agitation som kan utvecklas till delirium och koma.

Därför får fluoxetin inte användas i kombination med en irreversibel icke-selektiv MAO-hämmare (se avsnitt 4.3). Eftersom effekten av en irreversibel, icke-selektiv MAO-hämmare kvarstår i två veckor efter avslutad behandling får fluoxetin insättas tidigast 2 veckor efter avslutad behandling med en irreversibel, icke-selektiv MAO-hämmare. Efter avslutad fluoxetinbehandling ska ett minst 5 veckor långt uppehåll göras innan behandling med en irreversibel, icke-selektiv MAO-hämmare påbörjas.

Serotonergt syndrom och reaktioner som liknar malignt neuroleptikasyndrom

I sällsynta fall har serotonergt syndrom eller reaktioner som liknar malignt neuroleptikasyndrom rapporterats i samband med fluoxetinbehandling, särskilt vid samtidig användning av andra serotonerga läkemedel (bl.a. l-tryptofan) och/eller neuroleptika (se avsnitt 4.5). Eftersom dessa syndrom potentiellt kan ha dödlig utgång ska fluoxetin utsättas och symtomatisk behandling insättas om de inträffar (kännetecknande är en samling symtom som inkluderar hypertermi, rigiditet, myoklonus, instabilitet i autonoma nervsystemet, eventuellt med snabba förändringar i vitala funktioner samt förändringar i psykisk status, bl.a. förvirring, irritabilitet och häftig agitation som kan utvecklas till delirium och koma).

Mani

Antidepressiva läkemedel ska användas med försiktighet till patienter som har haft maniska/hypomaniska episoder. Liksom för andra antidepressiva läkemedel ska behandling med fluoxetin avslutas i manisk fas.

Blödning

Vid behandling med SSRI-läkemedel har blödningar från huden, t.ex. ekkymos och purpura, rapporterats. Ekkymos har rapporterats som en ovanlig händelse under behandling med fluoxetin. Andra blödningar (t.ex. gynekologiska blödningar, gastrointestinala blödningar och andra hud- och slemhinneblödningar) har rapporterats sällsynt. Försiktighet ska iaktas särskilt när patienten får SSRI-läkemedel samtidigt med orala antikoagulantia, läkemedel som påverkar trombocytfunktionen (t.ex.

atypiska neuroleptika som klozapin, fentiaziner, de flesta tricykliska antidepressiva, ASA, icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel [NSAID]) eller andra läkemedel som kan öka blödningsrisken samt hos patienter som har haft blödningsrubbningsar (se avsnitt 4.5).

SSRI-/SNRI-läkemedel kan öka risken för postpartumblödning (se avsnitt 4.6 och 4.8).

Kramper

Antidepressiva läkemedel medför risk för kramper. Liksom för andra antidepressiva läkemedel ska behandling med fluoxetin inledas försiktigt hos patienter som har haft kramper. Behandlingen ska avbrytas om patienten får kramper eller om kramperna börjar uppträda oftare. Behandling med fluoxetin ska undvikas om patienten har instabil krampsjukdom/epilepsi. Patienter med kontrollerad epilepsi ska övervakas noga (se avsnitt 4.5).

Elektrokonvulsiv behandling (ECT)

Hos patienter som använder fluoxetin och får elektrokonvulsiv behandling har det i sällsynta fall rapporterats långvariga kramper och därför ska försiktighet iakttas.

Tamoxifen

Fluoxetin är en potent hämmare av CYP2D6 och kan minska koncentrationen av endoxifen, en av de viktigaste aktiva metaboliterna av tamoxifen. Därför ska fluoxetin alltid när det är möjligt undvikas under tamoxifenbehandling (se avsnitt 4.5).

Akatisi/psykomotorisk rastlöshet

Vid användning av fluoxetin kan akatisi utvecklas, vilket karaktäriseras av en subjektivt obehaglig eller ängslig rastlöshet och behov av att röra på sig, ofta med en oförmåga att sitta eller stå still. Sannolikheten för denna biverkning är störst under de första behandlingsveckorna. Om sådana symtom uppträder kan en ökning av fluoxetindosen vara skadlig.

Diabetes

Hos patienter med diabetes kan SSRI-behandling påverka glukoskontrollen. Under behandling med fluoxetin har hypoglykemi förekommit och efter avslutad behandling hyperglykemi. Behandling med insulin och/eller perorala diabetesläkemedel kan kräva en dosjustering.

Lever-/njurfunktion

Fluoxetin metaboliseras främst av levern och utsöndras via njurarna. För patienter med påtagligt nedsatt leverfunktion rekommenderas lägre dos, t.ex. dosering varannan dag. När dialyspatienter med svårt nedsatt njurfunktion (glomerulär filtreringshastighet, GFR < 10 ml/min) behandlades med fluoxetin 20 mg/dygn i 2 månader observerades ingen skillnad i plasmakoncentration av fluoxetin eller norfluoxetin jämfört med kontrollpersoner med normal njurfunktion.

Utslag och allergiska reaktioner

Hudutslag, anafylaktiska reaktioner och progressiva systemiska (även allvarliga) händelser (som engagerar hud, njurar, lever eller lungor) har rapporterats. Fluoxetin ska utsättas vid utslag eller andra allergiska fenomen som inte har någon annan förklaring.

Viktnedgång

Viktnedgång kan inträffa hos patienter som får fluoxetin, men denna är i regel proportionell mot utgångsvikten.

Utsättningssymtom efter behandling med SSRI

Utsättningssymtom när behandlingen avslutas förekommer ofta, särskilt om behandlingen avslutas abrupt (se avsnitt 4.8). I kliniska läkemedelsprövningar observerades biverkningar vid behandlingens avslutande hos cirka 60 % av patienterna i både fluoxetin- och placebogruppen. Av dessa biverkningar var 17 % i fluoxetingruppen och 12 % i placebogruppen svåra.

Risken för utsättningssymtom kan bero på flera faktorer som behandlingstid och dos samt hur snabbt behandlingen avslutas. De vanligaste rapporterade biverkningarna är yrsel, sensoriska störningar

(inklusive parestesier), sömnstörningar (inklusive sömnlöshet och intensiva drömmar), asteni, agitation eller ångest, illamående och/eller kräkningar, tremor och huvudvärk. I allmänhet är dessa symtom lindriga till måttliga men kan hos vissa patienter vara svåra. De uppträder vanligtvis några dagar efter avslutad behandling. Dessa symtom går vanligen över av sig själv och försvinner inom 2 veckor, men hos en del patienter kan symtomen bli långvariga (2–3 månader eller längre). Det rekommenderas därför att Seronildosen trappas ned gradvis enligt patientens behov under en period av minst en till två veckor när behandlingens avslutas, (se avsnitt 4.2 ”Utsättningssymtom vid avbrytande av behandling med Seronil”).

Mydriasis

Mydriasis har rapporterats i samband med användning av fluoxetin, därför ska fluoxetin förskrivas med försiktighet till patienter med förhöjt ögontryck eller risk för akut trångvinkelglaukom.

Sexuell dysfunktion

Selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI) / serotonin- och noradrenalinåterupptagshämmare (SNRI) kan orsaka symtom på sexuell dysfunktion (se avsnitt 4.8). Rapporter har förekommit om långvarig sexuell dysfunktion där symtomen har kvarstått trots avslutad behandling med SSRI-/SNRI-läkemedel.

Hjälpämnen

Seroniltablettorna innehåller sackaros. Patienter med något av följande sällsynta, ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: fruktosintolerans, glukos-galaktosmalabsorption eller sukras-isomaltasbrist.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Halveringstid

Gällande farmakokinetiska och farmakodynamiska interaktioner (t.ex. vid byte från fluoxetin till andra antidepressiva läkemedel) ska hänsyn tas till att fluoxetin och norfluoxetin har långa halveringstider för eliminering (se avsnitt 5.2).

Kontraindicerade kombinationer

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

Allvarliga reaktioner, ibland med dödlig utgång, har rapporterats hos patienter som har använt SSRI-läkemedel tillsammans med irreversibla, icke-selektiva monoaminoxidashämmare (MAO-hämmare). Dessa fall hade drag som påminde om serotonergt syndrom (som kan blandas ihop med eller diagnostiseras som malignt neuroleptikasyndrom). Cyproheptadin och dantrolen kan vara till nytta för patienter med dessa reaktioner. Symtomen på en läkemedelsinteraktion med en MAO-hämmare är hypertermi, rigiditet, myoklonus, autonom instabilitet, eventuellt med snabba förändringar i vitala funktioner, förändringar i psykisk status, bl.a. förvirring, irritabilitet och häftig agitation som kan utvecklas till delirium och koma.

Därför får fluoxetin inte användas med en irreversibel icke-selektiv MAO-hämmare (se avsnitt 4.3). Behandling med fluoxetin kan påbörjas tidigast 2 veckor efter att behandlingen med en irreversibel, icke-selektiv MAO-hämmare har avslutats. Efter avslutad fluoxetinbehandling ska ett minst 5 veckor långt uppehåll göras innan behandling med en irreversibel, icke-selektiv MAO-hämmare påbörjas.

Metoprolol vid behandling av hjärtsvikt:

Risken för biverkningar av metoprolol, inklusive svår bradykardi, kan öka eftersom fluoxetin hämmar metoprolols metabolism (se avsnitt 4.3).

Kombinationer som inte rekommenderas

Tamoxifen

En farmakokinetisk interaktion mellan CYP2D6-hämmare och tamoxifen har rapporterats i litteraturen, vilket reducerar plasmakoncentrationen av en av de aktiva metaboliterna av tamoxifen, endoxifen, med 65–75 procent. I vissa prövningar har minskad effekt av tamoxifen rapporterats vid

samtidig behandling med vissa SSRI-läkemedel mot depression. Eftersom en minskad effekt av tamoxifen inte kan uteslutas, ska samtidig behandling med potenta CYP2D6-hämmare (inklusive fluoxetin) alltid om möjligt undvikas (se avsnitt 4.4).

Alkohol

I konventionella undersökningar ökade fluoxetin inte alkoholhalten i blodet och förstärkte inte heller alkoholens effekter. Kombination av SSRI och alkohol rekommenderas dock inte.

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

Risk för serotonergt syndrom med diarré, takykardi, svettningar, tremor, förvirring och koma. Om samtidig användning av dessa läkemedel med fluoxetin inte kan undvikas rekommenderas noggrann klinisk övervakning av patienten och att samtidig behandling ska inledas med lägsta rekommenderade dos (se avsnitt 4.4).

Mequitazin

Risken för biverkningar av mequitazin (såsom QT-förlängning) kan öka eftersom fluoxetin hämmar mequitazins metabolism.

Kombinationer som kräver försiktighet

Fenytoin

Variationer i blodkoncentrationen har observerats när fenytoin har administrerats samtidigt med fluoxetin. I vissa fall har toxicitet förekommit. Dostitrering av det samtidigt administrerade läkemedlet ska ske försiktigt och kontroll av klinisk status ska övervägas.

*Serotonerga läkemedel (t.ex. litium, tramadol, buprenorfin, triptaner, tryptofan, selegilin (MAO-B-hämmare), johannesört [*Hypericum perforatum*])*

Lindrigt serotonergt syndrom har rapporterats när SSRI och andra läkemedel med serotonerg effekt har administrerats samtidigt. Därför ska samtidig administrering av fluoxetin med dessa läkemedel göras med försiktighet och med noggrannare och tätare kliniska kontroller av patientens status (se avsnitt 4.4).

Förlängning av QT-intervallet

Farmakokinetiska och farmakodynamiska prövningar med fluoxetin och andra läkemedel som förlänger QT-intervallet har inte genomförts. En additiv effekt av fluoxetin och dessa läkemedel kan inte uteslutas. Därför ska försiktighet iaktas när fluoxetin används samtidigt med läkemedel som förlänger QT-intervallet, såsom klass IA och III antiarytmika, antipsykotika (t.ex. fenotiazinderivat, pimozid, haloperidol), tricykliska antidepressiva, vissa antimikrobiella läkemedel (t.ex. sparfloxacin, moxifloxacin, erytromycin i.v., pentamidin), läkemedel mot malaria (särskilt halofantrin) och vissa antihistaminer (astemizol, mizolastin) (se avsnitt 4.4, 4.8 och 4.9).

Läkemedel som påverkar hemostas (orala antikoagulantia oavsett verkningsmekanism, antitrombotiska läkemedel inklusive ASA och NSAID)

Risk för ökad blödning. Under behandling med orala antikoagulantia ska patientens kliniska status följas och tätare kontroller av INR ska göras. Dosen kan behöva justeras under fluoxetinbehandling och efter avslutad behandling (se avsnitt 4.4 och 4.8).

Cyproheptadin

I enstaka fall har den antidepressiva effekten av fluoxetin minskat när patienten samtidigt har fått cyproheptadin.

Läkemedel som inducerar hyponatremi

Hyponatremi är en biverkning av fluoxetin. Samtidig användning med andra läkemedel som kan orsaka hyponatremi (t.ex. diuretika, desmopressin, karbamazepin och oxkarbazepin) kan öka risken (se avsnitt 4.8).

Läkemedel som sänker krampröskeln

Kramper är en biverkning av fluoxetin. Samtidig användning med andra läkemedel som sänker krampröskeln (t.ex. tricykliska antidepressiva, andra SSRI, fentiazin, butyrofenoner, meflokin, klorokin, bupropion, tramadol) kan öka risken.

Andra läkemedel metaboliserade av CYP2D6

Fluoxetin är en potent hämmare av enzymet CYP2D6. Därför kan samtidig behandling med läkemedel som också metaboliseras via detta enzymssystem leda till läkemedelsinteraktioner. Detta inträffar särskilt om läkemedlet har ett smalt terapeutiskt index (såsom flekainid, propafenon och nebivolol) eller om dosen titreras, men även med atomoxetin, karbamazepin, tricykliska antidepressiva och risperidon. Behandling med dessa läkemedel ska inledas med lägsta möjliga dos eller så ska den använda dosen justeras till lägsta möjliga dos. Detta gäller också om fluoxetin har använts under de 5 föregående veckorna.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Vissa epidemiologiska undersökningar visar att användning av fluoxetin under graviditetens första trimester ökar risken för kardiovaskulära missbildningar. Uppkomstmekanismen bakom dessa hjärtfel är okänd. Totalt sett tyder undersökningarna på att mödrar som använder fluoxetin löper en risk på omkring 2/100 att få barn med medfödd kardiovaskulär missbildning. Bland dem som inte använder fluoxetin är den genomsnittliga risken att få ett barn med medfött hjärtfel omkring 1/100.

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 tusen graviditeter. Hos de som inte använder SSRI förekommer 1 till 2 fall PPHN per tusen graviditeter.

Fluoxetin ska inte användas under graviditeten om den gravida patientens kliniska tillstånd inte kräver fluoxetinbehandling och rättfärdigar risken för en eventuell fosterskada. Abrupt avbrytning av användningen av läkemedlet ska undvikas under graviditeten (se avsnitt 4.2 Dosering och administreringsätt). Fluoxetin kan användas under graviditet men försiktighet är befogad särskilt under sen graviditet samt före förlossning, eftersom följande effekter har observerats hos nyfödda: irritabilitet, tremor, hypotoni, ihållande gråt, svårigheter att amma eller sova. Dessa symtom kan tyda på antingen serotonerga effekter eller utsättningsymtom. Tidpunkten för dessa symtom och varaktigheten kan bero på lång halveringstid för fluoxetin och dess aktiva metabolit norfluoxetin (fluoxetin 4–6 dygn och norfluoxetin 4–16 dygn).

Observationsdata tyder på ökad risk (mindre än en fördubbling) för postpartumblödning efter exponering för SSRI-/SNRI-läkemedel under den sista månaden före förlossningen (se avsnitt 4.4 och 4.8).

Amning

Fluoxetin och dess metabolit norfluoxetin passerar över i modersmjölk. Biverkningar har förekommit hos barn som ammas. Om behandling med fluoxetin bedöms nödvändig ska avbrytande av amningen övervägas. Om amningen trots allt fortsätter ska lägsta effektiva dos av fluoxetin 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

Seronil har inga skadliga effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Även om det har visats att fluoxetin inte påverkar den psykomotoriska prestationsförmågan hos friska frivilliga

kan alla psykofarmaka försämra omdömesförmåga och färdigheter. Patienterna ska uppmanas att undvika bilkörning och användning av farliga maskiner tills de är tillräckligt säkra på att prestationsförmågan inte är nedsatt.

4.8 Biverkningar

e) Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De vanligaste biverkningarna som har rapporterats hos patienter som har fått fluoxetin var huvudvärk, illamående, sömnlöshet, utmattning och diarré. Biverkningarna kan lindras och avta när behandlingen fortsätter och kräver i allmänhet inte att behandlingen avbryts.

f) Biverkningar i tabellform

Tabellen nedan beskriver biverkningar som har observerats under fluoxetinbehandling hos vuxna patienter och pediatrik population. En del av dessa biverkningar är samma som för andra SSRI-läkemedel.

Beräkningen av frekvenserna har baserats på kliniska prövningar utförda på vuxna (n = 9 297) och spontanrapporter.

Följande frekvenskategorier används:

Mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Ingen känd frekvens
<i>Blodet och lymfsystemet</i>				
			Trombocytopeni, neutropeni, leukopeni	
<i>Immunsystemet</i>				
			Anafylaktisk reaktion, serumsjuka	
<i>Endokrina systemet</i>				
			Inadekvat insöndring av antidiuretiskt hormon	
<i>Metabolism och nutrition</i>				
	Aptitnedsättning ¹		Hyponatremi	
<i>Psykiska störningar</i>				
Insomni ²	Ångest, nervositet, rastlöshet, anspänning, minskad libido ³ , sömnstörningar, abnorma drömmar ⁴	Depersonalisation, förhöjd sinnesstämning, eufori, onormala tankar, onormal orgasm ⁵ , bruxism, suicidtankar och suicidalt beteende ⁶	Hypomani, mani, hallucinationer, agitation, panikattacker, förvirring, dysfemi, aggression	
<i>Centrala och perifera nervsystemet</i>				
Huvudvärk	Uppmärksamhetsstörning, yrsel, dysgeusi, letargi, somnolens ⁷ , tremor	Psykomotorisk hyperaktivitet, dyskinesi, ataxi, balansstörning, myoklonus, försämrat minne	Konvulsioner, akatysi, tardiv dyskinesi, serotonergt syndrom	
<i>Ögon</i>				
	Dimsyn	Mydriasis		

<i>Öron och balansorgan</i>				
		Tinnitus		
<i>Hjärtat</i>				
	Palpitationer, förlängd QT-tid (QTcF ≥ 450 msec) ⁸		Ventrikulär arytm (inklusive Torsades de Pointes), QT-förlängning i EKG	
<i>Blodkärl</i>				
	Rodnad ⁹	Hypotoni	Vaskulit, vasodilatation	
<i>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</i>				
	Gäspningar	Dyspné, näsblödning	Faryngit, pulmonella händelser (inflammatoriska processer av varierande histopatologi och/eller fibros) ¹⁰	
<i>Magtarmkanalen</i>				
Diarré, illamående	Kräkningar, dyspepsi, muntorrhet	Dysfagi, gastrointestinal blödning ¹¹	Esofageal smärta	
<i>Lever och gallvägar</i>				
			Idiosynkratisk hepatit	
<i>Hud och subkutan vävnad</i>				
	Utslag ¹² , urtikaria, klåda, hyperhidros	Alopeci, ökad benägenhet för blåmärken, kallsvett	Angioödem, ekkymos, fotosensitivitetsreaktion, purpura, <i>erythema multiforme</i> , Stevens-Johnsons syndrom, toxisk epidermal nekrolys (Lyells syndrom)	
<i>Muskuloskeletala systemet och bindväv</i>				
	Ledvärk	Muskelryckningar	Muskelvärk	
<i>Njurar och urinvägar</i>				
	Frekvent urineringsbehov ¹³	Urinerings-svårigheter	Urinretention, urineringsstörning	
<i>Reproduktionsorgan och bröstkörtel</i>				
	Gynekologisk blödning ¹⁴ , erektil dysfunktion, ejakulationsstörningar ¹⁵	Sexuell funktionsstörning	Galaktorré, hyperprolaktinemi, priapism	Postpartumblödning ¹⁷
<i>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</i>				
Utmattning ¹⁶	Myrkrypningar, frossbrytningar	Sjukdomskänsla, känna sig onormal, känna sig kall, känna sig varm	Slemhinneblödning	
<i>Undersökningar</i>				
	Viktminskning		Förhöjda transaminasvärden, förhöjt gammaglutamyltransferasvärde	

- ¹ Inkluderar anorexi
- ² Inkluderar tidigt uppvaknande, insomningssvårigheter, avbruten sömn eller sömnlöshet mitt i natten
- ³ Inkluderar förlust av libido
- ⁴ Inkluderar mardrömmar
- ⁵ Inkluderar utebliven orgasm
- ⁶ Inkluderar fullbordat självmord, suicid depression, avsiktlig självskada, självskadetankar, självmordsbeteende, självmordstankar, självmordsförsök, morbida tankar, självskadebeteende. Dessa symtom kan tyda på underliggande sjukdom.
- ⁷ Inkluderar hypersomni och sedation
- ⁸ Baserar sig på EKG-mätningar i kliniska studier
- ⁹ Inkluderar värmevallningar
- ¹⁰ Inkluderar atelektas, interstitiell lungsjukdom, pneumonit
- ¹¹ Inkluderar oftast tandkötsblödning, blodiga kräkningar, blodig avföring, blödning från ändtarmen, blodig diarré, svart blod i avföringen och magsårsblödning.
- ¹² Inkluderar erytem, fjällande utslag, erytematösa värmeutslag, utslag, erytematösa utslag, follikulära utslag, generella utslag, makulära utslag, makulopapulösa utslag, mässlingsliknande utslag, papulösa utslag, kliande utslag, vesikulära utslag, rodnande navelutslag
- ¹³ Inkluderar pollakisuri
- ¹⁴ Inkluderar cervixblödning, livmoderproblem, uterin blödning, genital blödning, menometrorragi, menorragi, metrorragi, polymenorré, postmenopausal blödning, vaginal blödning
- ¹⁵ Inkluderar ejakulationssvikt, dysfunktionell ejakulation, prematur ejakulation, försenad ejakulation, retrograd ejakulation
- ¹⁶ Inkluderar asteni
- ¹⁷ Denna biverkning har rapporterats för den terapeutiska klassen SSRI-/SNRI-läkemedel (se avsnitt 4.4 och 4.6).

g) Beskrivning av utvalda biverkningar

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

Benfrakturer: Epidemiologiska studier som främst har utförts på patienter 50 år eller äldre, visar en ökad risk för benfraktur hos patienter som behandlas med SSRI eller tricykliska antidepressiva läkemedel. Mekanismen är okänd.

Utsättningsymtom vid avbrytande av behandling med fluoxetin: Avslutning av fluoxetinbehandling leder ofta till utsättningsymtom. De vanligaste rapporterade reaktionerna är yrsel, sensoriska störningar (inklusive parestesier), sömnstörningar (inklusive sömnlöshet och intensiva drömmar), asteni, agitation eller ångest, illamående och/eller kräkningar, tremor och huvudvärk. I allmänhet är dessa symtom lätta till måttliga och upphör av sig själva men hos vissa patienter kan de vara svårare och/eller långvariga (se avsnitt 4.4). När Seronil inte längre behövs ska därför en gradvis nedtrappning av dosen göras (se avsnitt 4.2 och 4.4).

h) Pediatrik population (se avsnitt 4.4 och 5.1)

Nedan beskrivs biverkningar som specifikt har observerats eller som har en annan frekvens hos denna population. Frekvensen för dessa biverkningar baseras på pediatrika kliniska prövningar (n = 610).

I kliniska pediatrika prövningar rapporterades oftare självmordsrelaterat beteende (suicidförsök och suicidtankar), fientlighet (de rapporterade händelserna var ilska, irritabilitet, aggression, upprördhet, aktiveringssyndrom), maniska reaktioner inklusive mani och hypomani (inga tidigare rapporterade episoder för de undersökta patienterna) och näsblödning hos de barn och ungdomar som behandlades med antidepressiva läkemedel jämfört med dem som fick placebo.

Klinisk användning har rapporterats orsaka enstaka fall av tillväxthämning (se även avsnitt 5.1).

I kliniska pediatrika prövningar har fluoxetinbehandling även associerats med en minskning i koncentrationen av alkalisk fosfat.

Enligt rapporter har klinisk fluoxetinbehandling hos pediatrika patienter i enstaka fall även orsakat biverkningar som kan tyda på en försenad könsmodnhet eller sexuell dysfunktion. (Se även 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 till:

webbplats: www.fimea.fi
Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea
Biverkningsregistret
PB 55
00034 FIMEA

4.9 Överdoserering

Symtom

Symtomen på överdosering med enbart fluoxetin är vanligtvis lindriga. Symtomen på överdosering inkluderar illamående, kräkningar, kramper, kardiovaskulära störningar som varierar från asymtomatiska arytmier (inklusive nodal rytm och ventrikulära arytmier) eller EKG-förändringar som tyder på QTc-förlängning till hjärtstillestånd (inklusive mycket sällsynta fall av Torsades de Pointes), lungfunktionsstörningar och olika tecken på förändringar i centrala nervsystemets funktion (kan variera från upphetsning till koma). Dödsfall i samband med överdosering av enbart fluoxetin har konstaterats ytterst sällan.

Behandling

Övervakning av hjärtat och vitala funktioner rekommenderas tillsammans med allmän symtomatisk och understödjande behandling. Det finns ingen känd 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 överdosering ska det beaktas att patienten kan ha tagit flera läkemedel samtidigt. Patienter som har överdoserat tricykliska antidepressiva och samtidigt har tagit eller nyligen tagit fluoxetin kan behöva övervakas längre tid.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Psykoanaleptika, selektiva serotoninåterupptagshämmare, ATC-kod: N06AB03

Fluoxetin är en selektiv hämmare av serotoninåterupptaget vars verkningsmekanism sannolikt baseras just på denna hämmande verkan. Fluoxetin har praktiskt taget ingen affinitet till andra receptorer som α_1 -, α_2 - och β -adrenerga receptorer, serotonerga, dopaminerga, histamin- (H_1), muskarin- och GABA-receptorer.

Egentliga depressioner

De kliniska prövningarna har utförts på patienter med egentlig depression i jämförelse med placebo och aktiva kontroller. Mätt på Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D) har Seronil visat signifikant bättre effekt än placebo. I dessa prövningar visade fluoxetin jämfört med placebo avsevärt bättre klinisk respons (definierat som en 50-procentig reduktion av HAM-D-poäng) och remission.

Dosrespons

I kliniska läkemedelsprövningar med fast dos på patienter med egentlig depression konstaterades en flack dosresponskurva, vilket tyder på att användning av doser högre än rekommenderad dos inte

kommer att ge någon bättre nytta för patienten. Klinisk erfarenhet har dock visat att en dosökning kan vara fördelaktig för vissa patienter.

Tvångssyndrom

I korttidsprövningar (under 24 veckor) har fluoxetin visat signifikant bättre effekt än placebo. Effekt kunde visas vid dosen 20 mg/dygn men högre doser (40–60 mg per dag) gav oftare respons. I långtidsprövningar (tre korttidsprövningar med förlängningsfas och en profylaktisk prövning för att förhindra återfall) har ingen effekt visats.

Bulimia nervosa

I korttidsprövningar (under 16 veckor) med patienter i öppenvård som uppfyllde DSM-III-R-kriterierna för *bulimia nervosa* reducerade fluoxetin 60 mg per dygn hetsätning och självrensning signifikant bättre effekt än placebo. Inga slutsatser kan dock dras om långtidseffekten.

Två placebokontrollerade prövningar utvärderade patienter som uppfyllde diagnoskriterierna för premenstruellt dysforiskt syndrom (Pre-Menstrual Dysphoric Disorder, PMDD) enligt DSM-IV. Patienterna inkluderades om symtomen var så svåra att de påverkade sociala och arbetsrelaterade funktioner och mänskliga relationer. Patienter som använde p-piller inkluderades inte i prövningen. I den första prövningen gavs 20 mg fluoxetin kontinuerligt i 6 menstruationscykler och en förbättring konstaterades i de primära effektparametrarna (irritabilitet, oro och dysfori). I den andra prövningen där läkemedlet gavs endast i lutealfasen (20 mg/dygn i 14 dygn) i 3 menstruationscykler observerades en förbättring i den primära effektparametern (skalan Daily Record of Severity of Problems). Några tydliga slutsatser om effekten eller behandlingens längd kan dock inte dras utifrån dessa prövningar.

Pediatrisk population

Egentliga depressioner

Fluoxetin har jämförts med placebo i kliniska läkemedelsprövningar där barn och ungdomar från 8 års ålder har deltagit. Två pivotala korttidsprövningar har visat att Seronil i dosen 20 mg är betydligt mer effektivt än placebo, när responsmätaren var totalpoäng på CDRS-R-skalan (Childhood Depression Rating Scale-Revised) och poäng på CGI-I-skalan (Clinical Global Impression of Improvement). I båda prövningarna uppfyllde patienterna kriterierna för måttlig till svår egentlig depression (DSM-III eller DSM-IV) vid tre olika bedömningar av kliniska barnpsykiatriker. Resultaten som beskriver effekten i fluoxetinprövningarna kan bero på att patientpopulationen i prövningen var selekterad (inget spontant tillfrisknande inom 3–5 veckor och kvarstående depression trots särskild uppmärksamhet). Det finns endast begränsade data beträffande säkerhet och effekt om behandling längre än 9 veckor. I allmänhet var effekten av fluoxetin obetydlig. En statistiskt signifikant skillnad i responsfrekvens (definierad som 30 % nedgång i poäng på CDRS-R-skalan) påvisades i en av de två pivotala prövningarna (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 prövningar var de genomsnittliga absoluta förändringarna i CDRS-R från baseline till prövningens slut följande: 20 för fluoxetin jämfört med 11 för placebo, $p = 0,002$ respektive 22 för fluoxetin jämfört med 15 för placebo, $p = <0,001$.

Effekt på tillväxten, se avsnitt 4.4 och 4.8

Efter 19 veckors behandling ökade de barn som i en klinisk prövning behandlades med fluoxetin i genomsnitt 1,1 cm mindre i längd ($p = 0,004$) och 1,1 kg mindre i vikt ($p = 0,008$) än dem som behandlades med placebo.

En retrospektiv kontrollerad observationsprövning där patienterna behandlats med fluoxetin i medeltal 1,8 år visade att det inte fanns någon skillnad i tillväxt hos de pediatrika patienterna, mot förväntad längdtillväxt, i jämförelse med de obehandlade kontrollerna (0,0 cm, $p = 0,9673$).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Oralt administrerat fluoxetin absorberas väl från magtarmkanalen. Biotillgängligheten påverkas inte av födointag.

Distribution

Största delen (cirka 95 %) av fluoxetin binds till plasmaproteiner och distribueras i stor omfattning (distributionsvolym: 20–40 l/kg). Jämviktskoncentrationen i plasma uppnås efter flera veckors behandling. Jämviktskoncentrationerna efter långtidsanvändning motsvarar de koncentrationer som ses efter 4–5 veckors användning.

Metabolism

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

Eliminering

Halveringstiden för eliminering är 4–6 dygn för fluoxetin och 4–16 dygn för norfluoxetin. På grund av långa halveringstider finns läkemedlet fortfarande kvar i kroppen 5–6 veckor efter avslutad behandling. Utsöndring sker främst (60 %) via njurarna. Fluoxetin utsöndras i modersmjölk.

Riskgrupper

Äldre: Det finns inga skillnader i kinetik mellan friska äldre och yngre personer.

Pediatrik population: Den genomsnittliga koncentrationen av fluoxetin hos barn är cirka dubbelt så hög som hos ungdomar och den genomsnittliga koncentrationen av norfluoxetin är cirka 1,5 gånger högre. Jämviktskoncentrationen i plasma 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 hos barn. Jämviktskoncentrationer uppnås efter 3–4 veckors daglig användning.

Nedsatt leverfunktion: Vid nedsatt leverfunktion (alkoholrelaterad cirros) förlängs fluoxetins och norfluoxetins halveringstider till 7 respektive 12 dagar. En lägre dos eller längre doseringsintervall ska övervägas.

Nedsatt njurfunktion: Efter administrering av en engångsdos fluoxetin till patienter med lindrigt till måttligt nedsatt eller helt upphörd njurfunktion (anuri) observerades inga skillnader i kinetik jämfört med värden som observerats hos friska frivilliga. Efter upprepad dosering kan dock jämviktskoncentrationen i plasma öka.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Varken *in vitro* undersökningar eller djurstudier har visat någon karcinogenicitet eller mutagenicitet.

Djurstudier hos vuxna djur

I en 2-generation rättreproduktions 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.

Djurförsök med unga djur

I studier på CD-råttor gällande juvenil toxicitet uppträdde irreversibel testikeldegeneration och nekros, epitelial vakuolisering av bitestiklarna, omogenhet och inaktivitet i honans köns- och reproduktionsorgan och nedsatt fertilitet efter administrering av 30 mg fluoxetinhydroklorid/kilogram/dygn under dag 21–90 efter födelsen. Försenad könsmognad förekom hos hanråttor (med doserna 10 och 30 mg/kg/dygn) och honråttor (med dosen 30 mg/kg/dygn). Betydelsen av dessa observationer för människa är okänd. Hos råttorna som fick 30 mg/kg fluoxetin

växte också lårbenet sämre än hos kontrollrättorna och samtidigt konstaterades degeneration, nekros och regeneration av skelettmuskulaturen. Vid dosen 10 mg/kg/dygn var rättornas fluoxetinkoncentrationer i plasma cirka 0,8–8,8 gånger högre och norfluoxetinkoncentrationerna i plasma 3,6–23,2 gånger högre än dem som vanligen ses hos pediatrika patienter. Vid dosen 3 mg/kg/dygn var rättornas fluoxetinkoncentrationer i plasma cirka 0,04–0,5 gånger och norfluoxetinkoncentrationerna i plasma 0,3–2,1 gånger högre än dem som vanligen ses hos pediatrika patienter.

En studie på unga möss antyder att hämning av serotonintransportören förhindrar kumulativ benbildning. Denna observation förefaller stödjas av kliniska fynd. Det är inte känt om effekten är reversibel.

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

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna

Mannitol (E421)

Majsstärkelse

Povidon

Cellulosa, mikrokristallin

Magnesiumstearat

Filmdragering

Hypromellos

Sackaros

Titandioxid (E171)

Polysorbat 80

Glycerol 85 %

Magnesiumstearat

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

10 mg tablett: 3 år.

60 mg tablett: 2 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

HDPE-burk, HDPE-skruvkork: 30 och 100 tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Orion Corporation
Orionvägen 1
FI-02200 Esbo
Finland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

10 mg tablett: 11421
60 mg tablett: 12610

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

10 mg tablett

Datum för det första godkännandet: 28.3.1994
Datum för den senaste förnyelsen: 15.5.2008

60 mg tablett

Datum för det första godkännandet: 8.9.1997
Datum för den senaste förnyelsen: 15.5.2008

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

29.10.2020