

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Seromex 20 mg liukeneva tabletti

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi liukeneva tabletti sisältää fluoksetiinihydrokloridia, joka vastaa 20 mg fluoksetiinia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Liukeneva tabletti

Valkoinen, pyöreä, jakourteinen tabletti, halkaisija 10,5 mm.

Tabletti voidaan jakaa kahteen yhtä suureen osaan.

### 4. KLIINISET TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

##### **Aikuiset**

Vakavat masennustilat

Pakko-oireinen häiriö

Bulimia nervosa: Seromex-valmistetta käytetään psykoterapian ohella vähentämään ahmimis- ja oksentamistarvetta.

##### **Lapset ja nuoret, joiden ikä on 8 vuotta tai enemmän**

Keskivaikeat tai vaikeat vakavat masennusjaksot, jos masennus ei ole vastannut 4 – 6 psykoterapiaistuntoon. Antidepressiivistä lääkitystä on syytä tarjota lapselle tai nuorelle, jolla on keskivaikea tai vaikea masennus ainoastaan, kun tämä samalla yhdistetään psykoterapiaan.

#### 4.2 Annostus ja antotapa

##### **Annostus**

##### Aikuiset

##### *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 annokseen, vähitellen 60 mg 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 vanhuksat: Suositetaan annosta 20 mg vuorokaudessa. Vaikka suuremmat annokset saattavat lisätä haittavaikutusriskiä, voidaan annosta suurentaa potilaille, jotka eivät vastaa riittävästi 20 mg annokseen, kahden viikon kuluttua vähitellen 60 mg maksimiannokseen asti.

Jos paranemista ei havaita 10 viikon kuluttua, fluoksetiinihoito tulee arvioida uudelleen. Jos saadaan hyvä hoitovaste, hoitoa voidaan jatkaa yksilöllisesti sovitettulla 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 vanhuksat: Suositetaan annosta 60 mg vuorokaudessa. Pitkäaikaishoidon (yli 3 kuukautta) tehokkuutta bulimia nervosan hoidossa ei ole osoitettu.

### *Kaikki käyttöaiheet*

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

### Pediatriset potilaat - Lapset ja nuoret, joiden ikä on 8 vuotta tai enemmän (keskivaikkeat 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 lapset*

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

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

### Vanhuksat

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

### Maksan vajaatoiminta

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).

### Fluoksetiinin lopettamisen yhteydessä ilmaantuvat vieroitusoireet

Lääkkeenkäytön nopeaa keskeyttämistä on vältettävä. Kun fluoksetiinihoito 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 käyttämistä. Tämän jälkeen lääkäri voi jälleen pienentää annosta, mutta sen on tapahduttava aikaisempaa hitaammin.

## Antotapa

Otetaan suun kautta.

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

Liukeneva tabletti tai puolikas liukeneva tabletti voidaan niellä kokonaisena veden kanssa tai liuotettuna ½-1 lasilliseen vettä. Seos niellään välittömästi ja kokonaan.

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

### 4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Fluoksetiinin ja irreversiibelin ei-selektiivisen monoamiinioksidaasin estäjän (kuten iproniatsidin) yhdistelmä on vasta-aiheinen (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).

Fluoksetiinin ja sydämen vajaatoiminnassa käytetyn metoprololin yhdistelmä on vasta-aiheinen (ks. kohta 4.5).

### 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

#### Pediatriset potilaat – Lapset ja alle 18-vuotiaat nuoret

Kliinisissä tutkimuksissa ilmeni useammin itsemurhakäyttäytymistä (itsemurhayrityksiä ja -ajatuksia) sekä vihamielisyyttä (ensisijaisesti aggressiivisuutta, uhmakasta käyttäytymistä ja suuttumusta) lapsissa ja nuorissa, joita hoidettiin antidepressiivisellä lääkityksellä kuin niillä jotka saivat lumelääkettä. Seromex-valmistetta tulee käyttää yli 8-vuotiaille lapsille ja alle 18-vuotiaille 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 kasvuvaikutuksiin, sukupuoliseen kypsytykseen 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 4.8). 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 lastenlääkärin 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 määrävän lääkärin on tärkeää keskustella hoidon riskeistä ja hyödyistä lapsen/nuoren ja/tai tämän vanhempien kanssa.

#### Itsemurha/itsemurha-ajatukset tai masennuksen paheneminen

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

Myös muihin psykiatriisiin sairauksiin, joihin Seromex-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 itsemurha-ajatuksia tai -käyttäytymistä, tai joilla on merkittävässä määrin itsemurhaan liittyviä ajatuksia ennen hoidon aloitusta, ovat alttiimpia itsemurha-ajatuksille ja –yrityksille, ja heitä tulee tarkkailla erityisesti hoidon aikana. Meta-analyysi lumekontrolloiduilla psykiatrisilla aikuispotilailla tehdyistä masennuslääketutkimuksista osoitti, että alle 25-vuotiailla potilailla alttius itsemurhakäyttäytymiseen lisääntyi masennuslääkettä saaneilla verrattuna lumelääkettä saaneisiin. Riskialttiita potilaita tulee seurata tarkkaan etenkin hoidon alkuvaiheessa ja kun tehdään muutoksia annostukseen. Potilaiden (ja heidän hoitajiensa) tulee kiinnittää huomiota mahdolliseen masennuksen pahenemiseen, itsemurhakäyttäytymiseen tai –ajatusten lisääntymiseen tai outoon käytökseen. Jos tällaista esiintyy, tulee välittömästi hakeutua lääkärin hoitoon.

#### Kardiovaskulaariset vaikutukset

Fluoksetiinin markkinoille tulon jälkeen on raportoitu tapauksia, joissa potilailla on esiintynyt QT-ajan pidentymistä, kammioperäisiä rytmihäiriöitä ja myös kääntyvien kärkien takykardiaa (ks. kohdat 4.5, 4.8 ja 4.9).

Fluoksetiinin käytössä on syytä varovaisuuteen hoidettaessa potilaita, joilla on esim. perinnöllinen pitkä QT-oireyhtymä, joiden lähisuvussa on esiintynyt QT-ajan pidentymistä, joilla on jokin muu, rytmihäiriöille altistava kliininen tila (esim. hypokalemia, hypomagnesemia, bradykardia, akuutti sydäninfarkti tai kompensoimaton sydämen vajaatoiminta) tai joiden altistuminen fluoksetiinille on tavallista suurempi (esim. maksan vajaatoiminnan vuoksi) tai samanaikainen käyttö QT-aikaa pidentävien lääkevalmisteiden kanssa ja/tai kääntyvien kärkien takykardia (ks. kohta 4.5).

Jos fluoksetiinihoitoa määrätään potilaalle, jolla on jokin stabiili sydänsairaus, on harkittava EKG:n ottoa ennen hoidon aloittamista.

Jos fluoksetiinihoidon aikana havaitaan sydämen rytmihäiriöön viittaavia merkkejä, on hoito keskeytettävä ja EKG otettava.

#### Irreversiibelit epäselektiiviset monoamiinioksidaasin estäjät (kuten iproniatsidi)

SSRI-lääkkeitä ja monoamiinioksidaasin estäjiä (MAO-estäjiä) samanaikaisesti käytävillä potilailla on ilmoitettu esiintyneen vakavia, joskus jopa kuolemaan johtaneita reaktioita. Näissä tapauksissa on mainittu serotoniinisyndrooman kaltaisia piirteitä (jotka on saatettu sekoittaa maligniin neuroleptisyndroomaan (tai diagnosoida sellaiseksi)). Syproheptadiinista tai dantroleenista voi olla hyötyä potilaille, joilla näitä reaktioita esiintyy. Fluoksetiinin ja MAO-estäjän yhteisvaikutuksen oireita ovat: kuume, jäykkyys, myoklonus, autonomisen hermoston epävakaas, johon saattaa liittyä nopeita elintoimintojen muutoksia, sekä muutokset psyykkisessä tilassa, mm. sekavuus, ärtyisyys ja voimakas ahdistus, jotka saattavat johtaa deliriumiin ja koomaan.

Tämän vuoksi fluoksetiini on vasta-aiheinen yhdessä irreversiibelin epäselektiivisen MAO-estäjän kanssa (ks. kohta 4.3). Koska jälkimmäisen vaikutus kestää 2 viikkoa, fluoksetiinihoito pitäisi aloittaa vasta 2 viikkoa irreversiibelin epäselektiivisen MAO-estäjän käytön lopettamisen jälkeen. Samoin tulisi kulua vähintään 5 viikkoa fluoksetiinihoidon lopettamisesta, ennen kuin aloitetaan hoito irreversiibelillä epäselektiivisellä MAO-estäjällä.

#### Serotoniinioireyhtymä tai malignin 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 oireryväs johon liittyy mm. kuume, jäykkyys, myoklonus, autonomisen hermoston epävakaas, johon 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. Fluoksetiinien 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. Selektiiviset serotoniinin takaisinoton estäjät (SSRI)/ serotoniinin ja noradrenaliinin takaisinoton estäjät (SNRI) voivat suurentaa synnytyksen jälkeisen verenvuodon riskiä (ks. kohdat 4.6 ja 4.8). Varovaisuutta on noudatettava erityisesti silloin, kun potilas käyttää SSRI-lääkkeiden kanssa samanaikaisesti oraalisia antikoagulantteja, lääkkeitä, joiden tiedetään vaikuttavan verihiiutaleiden toimintaan (esim. epätyypilliset psykoosilääkkeet, kuten klotsapiini, fentiatsiini, useimmat trisykliset masennuslääkkeet, asetyylisalisyylihappo, tulehduskipulääkkeet) tai muita verenvuotoriskiä mahdollisesti lisääviä lääkkeitä sekä silloin, kun potilaalla on ollut verenvuotohäiriöitä (ks. kohta 4.5).

### 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 epästabili kouristushäiriö/epilepsia. Potilaita, joiden epilepsia on hallinnassa, on seurattava huolella (ks. kohta 4.5).

### Sähköhoito (ECT)

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

### Tamoksifeeni

Fluoksetiini, joka on tehokas CYP2D6:n estäjä, saattaa alentaa endoksifeenin (joka on yksi tamoksifeenin tärkeimmistä aktiivisista metaboliiteista) pitoisuutta elimistössä. Näin ollen fluoksetiinin käyttöä on vältettävä tamoksifeenihoidon aikana aina, jos 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 alkuvaiheena. 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 annosta saatetaan joutua muuttamaan.

### Maksan/munuaisten toiminta

Fluoksetiini metaboloituu pääasiassa 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 norfluoksetiini-pitoisuuksissa 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 lääkeshoidon 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), asteniaa, 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 joillekin potilaille oireet saattavat pitkittyä (2 – 3 kuukauteen tai ylikin). Siksi on suositeltavaa vähentää Seromex - lääkkeen annosta potilaan tarpeiden mukaisesti vähitellen 1 -2 viikon aikana, kun hoitoa ollaan lopettamassa (ks. kohta 4.2: ”Fluoksetiinin lopettamisen yhteydessä tavattavat vieroitusoireet”).

### Mydriaasi

Mydriaasia on raportoitu fluoksetiinihoidon yhteydessä, joten varovaisuuteen on syytä määrättäessä fluoksetiinia potilaille, joiden silmänsisäinen paine on kohonnut tai joilla on riski sairastua akuuttiin ahdaskulmaglaukoomaan.

### Seksuaalinen toimintahäiriö

Selektiiviset serotoniinin takaisinoton estäjät (SSRI-lääkkeet) voivat aiheuttaa seksuaalisen toimintahäiriön oireita (katso kohta

4.8). Ilmoituksia on tehty pitkäkestoisista seksuaalisista toimintahäiriöistä, joiden oireet ovat jatkuneet SSRI-lääkkeen käytön lopettamisesta huolimatta.

### Apuaine

#### *Natrium*

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

## **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-aiheet yhdistelmät

#### *Irreversiibelit epäselektiiviset monoamiinioksidaasin estäjät (kuten iproniatsidi)*

SSRI-lääkkeitä ja monoamiinioksidaasin estäjiä (MAO-estäjiä) samanaikaisesti käyttävillä potilailla on ilmoitettu esiintyneen vakavia, joskus jopa kuolemaan johtaneita reaktioita. Näissä tapauksissa on mainittu serotoniinisyndrooman kaltaisia piirteitä (jotka on saatettu sekoittaa maligniin neuroleptisyndroomaan [tai diagnosoida sellaiseksi]). Syproheptadiinista tai dantroleenista voi olla hyötyä potilaille, joilla näitä reaktioita esiintyy. Fluoksetiinin ja MAO-estäjän yhteisvaikutuksen oireita ovat: kuume, jäykkyys, myoklonus, autonomisen hermoston epävakaas, johon saattaa liittyä nopeita elintoimintojen muutoksia, sekä muutokset psyykkisessä tilassa, mm. sekavuus, ärtyisyys ja voimakas ahdistus, jotka saattavat johtaa deliriumiin ja koomaan.

Tämän vuoksi fluoksetiini on vasta-aiheinen yhdessä irreversiibelin epäselektiivisen MAO-estäjän kanssa (ks. kohta 4.3). Koska jälkimmäisen vaikutus kestää 2 viikkoa, fluoksetiinihoito pitäisi aloittaa vasta 2

viikkoa irreversiibelin epäselektiivisen MAO-estäjän käytön lopettamisen jälkeen. Samoin tulisi kulua vähintään 5 viikkoa fluoksetiinihoidon lopettamisesta, ennen kuin aloitetaan hoito irreversiibelillä epäselektiivisellä MAO-estäjällä.

#### *Metoprololi käytettynä sydämen vajaatoimintaan*

Metoprololin haittatapahtumien, kuten liiallisen bradykardian, riski voi kohota, koska fluoksetiini inhiboi sen metaboliaa (ks. kohta 4.3).

#### Yhdistelmät, joita ei suositella

##### *Tamoksifeeni*

Kirjallisuudessa on raportoitu farmakokineettisiä interaktiotapauksia CYP2D6:n estäjien ja tamoksifeenin välillä, joissa yhden kaikkein aktiivisimpiin tamoksifeenimetaboliitteihin kuuluvan aineen (eli endoksifeenin) pitoisuus plasmassa oli laskenut 65 - 75 %:n verran. Joissakin tutkimuksissa on raportoitu tamoksifeenihoitoon heikentynyttä tehoa tapauksissa, joissa tamoksifeenia oli käytetty yhdessä eräiden SSRI-masennuslääkkeiden kanssa. Koska riskiä tamoksifeenihoitoon tehon heikkenemiselle ei voida pois sulkea, on tamoksifeenin ja CYP2D6:n estäjien (esim. fluoksetiinin) samanaikaista käyttöä vältettävä aina, kun mahdollista (ks. kohta 4.4).

##### *Alkoholi*

Formaalissa tutkimuksessa fluoksetiini ei nostanut alkoholipitoisuutta veressä eikä voimistanut alkoholin vaikutuksia. Tästä huolimatta SSRI-hoidon ja alkoholin yhdistelmää ei suositella.

##### *MAO-A-estäjä, myös linetsolidi ja metyylitioniikloridi (metyleenisini)*

Riskinä serotoniinisyndrooma, johon sisältyy ripuli, takykardia, hikoilu, vapina, sekavuus tai kooma. Jos näiden vaikuttavien aineiden ja fluoksetiinin yhteiskäyttöä ei voi välttää, on potilas otettava tiiviiseen kliiniseen seurantaan ja yhteiskäyttö aloitettava matalammilla suositelluilla annoksilla (ks. kohta 4.4).

##### *Mekvitatsiini*

Mekvitatsiinin haittatapahtumien (kuten QT-ajan piteneminen) riski voi kasvaa, koska fluoksetiini inhiboi sen metaboliaa.

#### Yhdistelmät, jotka vaativat varovaisuutta

##### *Fenytoiini*

Veren fenytoiinipitoisuuden vaihtelua on havaittu, kun fenytoiinia on annettu yhdessä fluoksetiinin kanssa. Joissakin tapauksissa on ilmennyt merkkejä fenytoiinin toksisuudesta. On huolehdittava varovaisista samaan aikaan käytettävien lääkkeiden annostitrausaikatauluista ja kliinisen statuksen seurannasta.

##### *Serotonergiset lääkkeet (litium, tramadoli, buprenorfiini, triptaanit, tryptofaani, selegiliini (MAO-B-estäjä), mäkikuisma (Hypericum perforatum))*

Tapauksia, joissa SSRI-lääkkeiden anto yhdessä serotonergisesti vaikuttavien lääkkeiden kanssa on johtanut lievään serotoniinisyndroomaan, on raportoitu. Tämän vuoksi fluoksetiinin ja näiden lääkkeiden yhtäaikainen käyttö on aloitettava varovasti, ja siihen on liityttävä tavallista tiiviimpi ja tiheämpi kliininen tarkkailu (ks. kohta 4.4).

##### *QT-ajan pidentyminen*

Sellaisia farmakokineettisiä ja farmakodynaamisia tutkimuksia, joissa fluoksetiinia olisi annettu yhdessä muiden QT-aikaa pidentävien lääkevalmisteiden kanssa, ei ole tehty. Riskiä fluoksetiinin ja tällaisten lääkeaineiden mahdollisesti aikaansaamalle additiiviselle vaikutukselle ei voida pois sulkea. Näin ollen fluoksetiinin ja QT-aikaa pidentävien lääkeaineiden [kuten ryhmien IA ja III rytmihäiriölääkkeiden, psykoosilääkkeiden (esim. fentiatsiini johdannaiset, pimotsidi, haloperidoli), trisyklisten masennuslääkkeiden, tiettyjen mikrobilääkkeiden (esim. sparfloksasiini, moksi floksasiini, laskimonsisäisesti annettu erytromysiini, pentamidiini), malarialääkkeiden (etenkin halofantriini), tiettyjen antihistamiinien (astemitsoli, mitsolastiini) samanaikaisessa käytössä on syytä varovaisuuteen (ks. kohdat 4.4, 4.8 ja 4.9).

*Hemostaasiin vaikuttavat lääkkeet (oraaliset antikoagulantit mekanismista riippumatta, verihiutaleiden antiaggregantit ml. asetyylisalisyylihappo ja NSAID-lääkkeet)*

Riskinä lisääntynyt verenvuoto. Kliinistä seurantaa ja oraalisten antikoagulanttien käyttäjillä tavallista tiheämpää INR-arvon seurantaa tulisi tehdä. Annoksen säätäminen fluoksetiinihoidon aikana ja jälkeen voi olla sopivaa (ks. kohdat 4.4 ja 4.8).

*Syproheptadiini*

On raportoitu yksittäisiä tapauksia, joissa fluoksetiinin masennusta lievittävä vaikutus on heikentynyt, kun sitä on käytetty yhdessä syproheptadiinin kanssa.

*Hyponatremiaa aiheuttavat lääkkeet*

Hyponatremia on fluoksetiinin ei-toivottu vaikutus. Käyttö yhdessä muiden hyponatremiaan liitettyjen lääkkeiden kanssa (esim. diureettien, desmopressiinin, karbamatsepiinin ja okskarbatsepiinin) voi johtaa kohonneeseen riskiin (ks. kohta 4.8).

*Epilepsian kohtauskynnystä madaltavat lääkkeet*

Kouristukset ovat fluoksetiinin ei-toivottu vaikutus. Käyttö yhdessä muiden kouristuskyynnystä madaltavien lääkkeiden kanssa (esim. trisykliset masennuslääkkeet, muut SSRI-lääkkeet, fentiatsiinit, butyrofenonit, meflokiini, klorokiini, bupropioni, tramadoli) voi johtaa kohonneeseen riskiin.

*Muut CYP2D6-entsyymien kautta metaboloituvat lääkkeet*

Fluoksetiini on CYP2D6-entsyymien voimakas inhibiittori, joten samanaikainen hoito tämän entsyymien kautta metaboloituvalla lääkkeellä voi aiheuttaa lääkeaine-yhteisvaikutuksia erityisesti lääkkeillä, joiden terapeuttinen indeksi on kapea (kuten flekainidi, propafenoni ja nebivololi) ja joiden annos titrataan, mutta myös atomoksetiinilla, karbamatsepiinilla, trisyklisillä masennuslääkkeillä ja risperidonilla. Niiden käyttö tulee aloittaa mahdollisimman pienellä annoksella tai annos muuttua mahdollisimman pieneksi. Näin saattaa olla tehtävä myös, jos fluoksetiinia on käytetty edeltävän 5 viikon aikana.

## **4.6 Fertilitaetti, raskaus ja imetys**

### Raskaus

Joissakin epidemiologisissa tutkimuksissa fluoksetiinin käytön raskauden ensimmäisen kolmanneksen aikana on havaittu suurentavan riskiä synnyntäisiin sydänvikoihin. Näiden sydänvikojen syntymekanismi on tuntematon. Kokonaisuutena tutkimukset viittaavat siihen, että fluoksetiinia käyttävien äitien riski saada lapsi, jolla on synnyntäinen sydänvika, on 2/100. Väestössä keskimäärin riski saada lapsi, jolla on synnyntäinen sydänvika, on 1/100. Epidemiologiset tutkimukset viittaavat siihen, että SSRI:ien käyttöön, erityisesti raskauden loppuajana, saattaa liittyä kohonnut keuhkoverenkierron vastus vastasyntyneillä (PPHN). Havaittu riski oli noin viisi tapaus 1000 raskautta kohti. Väestössä keskimäärin esiintyy 1-2 PPHN tapaus 1000 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 aihetta 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 päivää).

Havaintoihin perustuvat tiedot osoittavat, että selektiivisille serotoniinin takaisinoton estäjille / serotoniinin ja noradrenaliinin takaisinoton estäjille altistuminen synnytyksestä edeltävän kuukauden aikana suurentaa synnytyksen jälkeisen verenvuodon riskiä (alle kaksinkertaisesti) (ks. kohdat 4.4 ja 4.8).

### Imetys

Fluoksetiinin ja sen metaboliitin, norfluoksetiinin, tiedetään kulkeutuvan äidinmaitoon.



Rintaruokinnassa oleville imeväisille lapsille on ilmaantunut haittavaikutuksia. Jos fluoksetiinihoito 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 (katso kohta 5.3). Tapausselostukset 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 koneiden käyttökykyyn**

Fluoksetiini ei vaikuta ollenkaan tai vaikuttaa vain vähän kykyyn ajaa autoa tai käyttää koneita. Vaikka on osoitettu, ettei fluoksetiini vaikuta terveiden, vapaaehtoisten tutkimushenkilöiden psykomotoriseen suorituskkykyyn, kaikki psyykenlääkkeet saattavat heikentää arviointikykyä ja taitoja. Potilaita tulee kehottaa välttämään autolla ajamista tai vaarallisten koneiden käyttöä, kunnes he ovat riittävän varmoja siitä, ettei suorituskkyky ole heikentynyt.

#### **4.8 Haittavaikutukset**

##### Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Kaikista yleisimmin raportoidut haittavaikutukset fluoksetiinihoitoa saaneilla potilailla ovat olleet päänsärky, pahoinvointi, unettomuus, uupumus ja ripuli. Haittavaikutukset saattavat lievittyä ja niiden esiintyminen vähentyä hoidon jatkuessa, eivätkä ne yleensä vaadi hoidon lopettamista.

##### Haittavaikutustaulukko

Alla olevassa taulukossa luetellaan fluoksetiinin käytön yhteydessä ilmoitetut haitat aikuis- ja lapsipotilailla. Tietty näistä haittavaikutuksista ovat yleisiä muilla SSRI-lääkkeillä.

Seuraavat esiintymistiheydet on laskettu aikuisilla tehtyjen kliinisten tutkimusten (n = 9297) ja spontaaniraportoinnin perusteella.

Haittavaikutusten yleisyysluokitus: hyvin yleiset ( $\geq 1/10$ ), yleiset ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), melko harvinaiset ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), harvinaiset ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ) ja tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Hyvin yleiset	Yleiset	Melko harvinaiset	Harvinaiset	Tuntematon
<i>Veri ja imukudos</i>				
			Trombosytopenia Neutropenia Leukopenia	
<i>Immuunijärjestelmä</i>				
			Anafylaktiset reaktiot Seerumitauti	
<i>Umpieritys</i>				
			Antidiureettisen hormonin epäasianmukainen erityys	
<i>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</i>				
	Heikentynyt ruokahalu <sup>1</sup>		Hyponatremia	

<i>Psyykkiset häiriöt</i>				
Unettomuus <sup>2</sup>	Ahdistuneisuus Hermostuneisuus Levottomuus Jännitys Heikentynyt libido <sup>3</sup> Unihäiriöt Tavallisesta poikkeavat unet <sup>4</sup>	Depersonalisaatio Poikkeavan iloinen mieliala Euforia Tavallisesta poikkeavat ajatukset Orgasmimuutokset <sup>5</sup> , Bruksismi Itsemurha-ajatukset ja -käyttäytyminen <sup>6</sup>	Hypomania Mania Hallusinaatiot Kiihtyneisyys Paniikkikohtaukset Sekavuus Dysfemia Aggressio	
<i>Hermosto</i>				
Päänsärky	Heikentynyt huomiokyky Huimaus Makuhäiriöt Letargia Uneliaisuus <sup>7</sup> Vapina	Psykomotorinen yliaktiivisuus Dyskinesia Ataksia Tasapainohäiriöt Myoklonus Muistihäiriöt	Kouristukset Akatisia Kieleen ja poskeen liittyvä oireyhtymä Serotoniinioireyhtymä	
<i>Silmät</i>				
	Näön hämärtyminen	Mydriaasi		
<i>Kuulo ja tasapainoelin</i>				
		Tinnitus		
<i>Sydän</i>				
	Sydämentykytykset Pidentynyt QT-aika EKG:ssa (QTcF $\geq$ 450 msec) <sup>8</sup>		Kammioarytmia, myös kääntyvien kärkien takykardia	
<i>Verisuonisto</i>				
	Punastuminen <sup>9</sup>	Hypotensio	Vaskuliitti Verisuonten laajeneminen	
<i>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</i>				
	Haukottelu	Hengenahdistus Nenäverenvuodot	Nielutulehdus Keuhkoihin liittyvät tapahtumat (eri histopatologista alkuperää olevat tulehdusprosessit ja/tai fibroosi) <sup>10</sup>	
<i>Ruoansulatuselimistö</i>				
Ripuli Pahoinvointi	Oksentelu Dyspepsia Kuiva suu	Dysfagia Ruoansulatuskanavan verenvuodot <sup>11</sup>	Kipu ruokatorvessa	
<i>Maksa ja sappi</i>				
			Idiosynkraattinen hepatiitti	
<i>Iho ja ihonalainen kudος</i>				
	Ihottuma <sup>12</sup> Urtikaria Kutina Liikahikoilu	Alopesia Lisääntynyt mustelmataipumus Kylmänhiki	Angioedeema Mustelmat Valoherkkyysoireyhtymä Purppura	

			<i>Erythema multiforme</i> Stevens-Johnsonin oireyhtymä Toksinen epidermaalinen nekrolyysi (Lyellin oireyhtymä)	
<i>Luusto, lihakset ja sidekudos</i>				
	Nivelkivut	Lihaskrampit	Lihaskivut	
<i>Munuaiset ja virtsatie</i>				
	Tihentynyt virtsaamisen tarve <sup>13</sup>	Dysuria	Virtsaampi Virtsaamishäiriöt	
<i>Sukupuolielimet ja rinnat</i>				
	Gynekologiset verenvuodot <sup>14</sup> Erektiohäiriöt Ejakulaatiohäiriöt <sup>15</sup>	Seksuaaliset toimintahäiriöt <sup>16</sup>	Galaktorrea Hyperprolaktinemia Priapismi	Synnytyksenjälkeinen verenvuoto <sup>18</sup>
<i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</i>				
Uupumus <sup>17</sup>	Hermostunut olo Vilunväreet	Huonovointisuus, Tavallisesta poikkeava olo Kylmän tunne Lämmön tunne	Limakalvojen verenvuodot	
<i>Tutkimukset</i>				
	Painon lasku	Kohonneet transaminaasiarvot Kohonnut gammaglutamyyli- transferaasiarvo		

<sup>1</sup> Mukaan lukien anoreksia

<sup>2</sup> Mukaan lukien aikaiset heräämiset aamuisin, unensaantivaikeudet, unettomuus vuorokauden unijakson keskellä

<sup>3</sup> Mukaan lukien libidon puute

<sup>4</sup> Mukaan lukien painajaiset

<sup>5</sup> Mukaan lukien kyvyttömyys saavuttaa orgasmi

<sup>6</sup> Mukaan lukien onnistuneet itsemurhat, itsetuhoisen masennus, tarkoituksellinen itsensä vahingoittaminen, ajatukset itsensä vahingoittamisesta, itsemurhakäyttäytyminen, itsemurhan ajattelu, itsemurhayritykset, ajatukset kuolemasta, itsetuhoisen käytös. Nämä oireet voivat johtua perussairaudesta.

<sup>7</sup> Mukaan lukien liikaunisuus, sedaatio

<sup>8</sup> Perustuen kliinisten tutkimusten EKG-mittauksiin.

<sup>9</sup> Mukaan lukien kuumat aallot

<sup>10</sup> Mukaan lukien atelektaasi, interstitiaalinen keuhkosairaus, pneumoniitti.

<sup>11</sup> Mukaan lukien yleisimmin verenvuoto ikenistä, veren oksentaminen, verinen uloste, verenvuoto peräaukosta, verenvuotoripuli, meleenat ja mahahaavaverenvuoto.

<sup>12</sup> Mukaan lukien eryteema, eksfoliatiivinen ihottuma, lämmön aiheuttama ihottuma, ihottuma, punoittava ihottuma, follaarialinen ihottuma, yleistynyt ihottuma, makulaarinen ihottuma, makulopapulaarinen ihottuma, tuhkarokon kaltainen ihottuma, papulaarinen ihottuma, kutiava ihottuma, rakkulainen ihottuma, umbilikaalinen eryteema

<sup>13</sup> Mukaan lukien pollakisuria

<sup>14</sup> Mukaan lukien verenvuodot kohdunkaulasta, kohdun toimintaan liittyvät häiriöt, verenvuodot kohdusta, sukupuolielinten verenvuodot, menometrorragia, runsaat kuukautisvuodot, lyhyet kuukautiskierrot, postmenopausaaliset verenvuodot, kohtuverenvuodot, verenvuodot emättimestä

<sup>15</sup> Mukaan lukien ejakulaation epäonnistuminen, ejakulaatiohäiriöt, liian varhainen siemensyöksy, viivästynyt siemensyöksy, retrogradinen ejakulaatio

<sup>16</sup> Pysyy toisinaan hoidon lopettamisen jälkeen

<sup>17</sup> Mukaan lukien astenia

<sup>18</sup> Tätä haittatapahtumaa on ilmoitettu selektiiviset serotoniinin takaisinoton estäjät / serotoniinin ja noradrenaliinin takaisinoton estäjät -luokkaan kuuluvien lääkkeiden yhteydessä (ks. kohdat 4.4 ja 4.6).

### Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

#### *Itsemurha / itsemurha-ajatukset tai kliinisen tilan paheneminen*

Itsemurha-ajatuksia ja -käyttäytymistä on raportoitu fluoksetiinihoidon aikana tai pian hoidon lopettamisen jälkeen (ks. kohta 4.4).

#### *Luunmurtumat*

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

#### *Fluoksetiinilääkityksen lopettamisen yhteydessä havaitut vieroitusoireet*

Fluoksetiinihoidon lopettaminen johtaa yleisesti vieroitusoireisiin. Kaikista yleisimmin raportoidut reaktiot ovat olleet huimaus, tuntohäiriöt (mukaan lukien parestesiat), unihäiriöt (mukaan lukien unettomuus ja vilkkaat unet), astenia, kiihtymys tai ahdistuneisuus, pahoinvointi ja/tai oksentelu. Yleensä nämä reaktiot ovat luonteeltaan lieviä tai kohtalaisia ja itsestään rajoittuvia. Joillakin potilailla ne voivat kuitenkin ilmetä vakavina ja/tai jatkua pidemmän aikaa (ks. kohta 4.4). Siksi suositellaan fluoksetiiniannoksen asteittaista pienentämistä, kun fluoksetiinihoitoa ei enää tarvita (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

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

Seuraavissa kappaleissa on kuvattu lähemmin tiettyjä haittavaikutuksia, joita on havaittu erityisesti tässä potilasryhmässä tai joiden esiintymistiheys eroaa tässä potilasryhmässä. Näiden tapahtumien esiintymistiheys perustuu pediatrien kliinisten tutkimusten altistuksiin (n = 610).

Lapsilla suoritetuissa kliinisissä tutkimuksissa itsemurhakäyttäytymistä (itsemurhayrityksiä ja -ajatuksia), vihamielisyyttä (raportoidut tapahtumat olivat suuttumusta, ärtyneisyyttä, aggressiota, ahdistuneisuutta, aktivaatiosyndroomaa), maanisia reaktioita, sekä maniaa että hypomaniaa (näillä potilailla ei ollut raportoitu aiempia kohtauksia) ja nenäverenvuotoa raportoitiin usein ja todettiin yleisemmin masennuslääkitystä saaneilla lapsilla ja nuorilla kuin lumelääkettä saaneilla.

Kliinisessä käytössä on yksittäistapauksissa raportoitu kasvun hidastumista (ks. lisäksi kohta 5.1). Lapsilla suoritetuissa kliinisissä tutkimuksissa fluoksetiinihoitoon liittyi alkalisen fosfataasin pitoisuuden pienenemistä.

Yksittäistapauksissa on kliinisen käytön yhteydessä lapsilla raportoitu haittavaikutuksia, jotka mahdollisesti viittaavat viivästyneeseen seksuaaliseen kypsymiseen tai seksuaalisiin toimintahäiriöihin (ks. lisäksi kohta 5.3).

### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://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, kardiovaskulaariset häiriöt vaihdellen oireettomista rytmihäiriöistä (myös nodaali- ja kammioarytmioista) tai QT-ajan pitenemiseen viittaavista EKG-löydöksistä sydämenpysähdykseen (myös erittäin harvinaisiin kääntyvien kärkien takykardiatapauksiin), keuhkojen toimintahäiriö sekä keskushermostovaikutukset kiihtymyksestä aina koomaan asti. Hyvin harvoin on todettu pelkästään fluoksetiiniyliannoksen aiheuttaneita kuolemantapauksia. Sydämen ja elintoimintojen seuranta suositellaan, samoin yleistä oireenmukaista hoitoa ja tukihoitoa. Erityistä vastalääkettä ei tunneta.

### Hoito

Tehostetun diureesin, dialyysin, hemoperfuusion tai verenvaihdon hyöty on epätodennäköistä. Aktiivihiili, 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: selektiiviset serotoniinin takaisinoton estäjät  
ATC-koodi: N06A B03

### Vaikutusmekanismi

Fluoksetiini on selektiivinen serotoniinin takaisinoton estäjä, jonka vaikutusmekanismi luultavimmin perustuu juuri tähän estovaikutukseen. Fluoksetiinilla ei ole käytännössä hakuisuutta muihin reseptoreihin, kuten  $\alpha$ 1-,  $\alpha$ 2- ja  $\beta$ -adrenergisiin, serotonergisiin, dopaminergisiin, histaminergisiin ( $H_1$ ) reseptoreihin eikä muskariini- eikä GABA-reseptoreihin.

### Kliininen teho ja turvallisuus

#### *Vakavat masennustilat*

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

#### *Annosvaste*

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

#### *Pakko-oireinen häiriö*

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-, oksentamis- ja tyhjentämistarvetta huomattavasti tehokkaammin kuin lumelääke. Pitkäaikaistehokkuudesta ei kuitenkaan voida tehdä johtopäätöksiä.

### *Kuukautisia edeltävä dysforinen häiriö*

Kahdessa plasebokontrolloidussa tutkimuksessa arvioitiin potilaita, jotka täyttivät kuukautisia edeltävän dysforisen häiriön (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 20 mg:n fluoksetiiniannos on merkittävästi 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 ylittävästä hoidosta. Kaiken kaikkiaan näyttö fluoksetiinin tehosta oli vaatimaton. Vasteiden ilmaantuvuus (joka määritettiin CDRS-R-asteikon pistemäärän 30 %:n vähenemisenä) oli tilastollisesti merkittävästi 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*

19 viikkoa kestäneen hoidon jälkeen fluoksetiinia kliinisessä tutkimuksessa saaneet lapset olivat kasvaneet keskimäärin 1,1 cm ( $p = 0,004$ ) ja 1,1 kg ( $p = 0,008$ ) vähemmän kuin lumelääkettä saaneet lapset. Retrospektiivisessä, ei-kokeellisessa parikkitutkimuksessa, jonka yhteydessä potilaat altistuivat fluoksetiinille keskimäärin 1,8 vuoden ajan, fluoksetiinia saaneilla potilailla ei todettu muutoksia pituutensa kasvussa suhteessa odotettuun aikuispituuteen verrattuna hoitoa saamattomaan kontrolliryhmään (0,0 cm;  $p = 0,9673$ )

## **5.2 Farmakokinetiikka**

### Imeytyminen

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

## 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.

### *Pediatriset 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 oraalisien annosten jälkeen fluoksetiini ja norfluoksetiini kumuloituvat 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 fertilitettiin, 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 heikentyneitä 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 luurankolihasten degeneraatiota, nekroosia ja regeneraatiota. Annoksella 10 mg/kg/vrk olivat rottien plasman fluoksetiiniipitoisuudet 0,8 – 8,8-kertaiset ja norfluoksetiiniipitoisuudet 3,6 – 23,2-kertaiset verrattuna pitoisuuksiin, joita yleensä todetaan lapsipotilailla. Annoksella 3 mg/kg/vrk olivat rottien plasman fluoksetiiniipitoisuudet 0,04 – 0,5-kertaiset ja norfluoksetiiniipitoisuudet 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**

Mikrokiteinen selluloosa  
Kroskarmelloosinatrium  
Magnesiumstearaatti  
Vedetön, kolloidinen piidioksidi

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kesto aika**

3 vuotta

### **6.4 Säilytys**

Ei erityisiä säilytysohjeita.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot**

PVC/PVDC/Alumiiniläpipainopakkaus.

Pakkauskoot: 10, 14, 28, 30, 60 ja 100 tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Ei erityisvaatimuksia.



## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

ratiopharm GmbH  
Graf-Arco-Strasse 3  
89079 Ulm  
Saksa

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO**

13995

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 27.03.2000  
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 27.3.2010

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

18.2.2021