

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Seronil 20 mg kovat kapselit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kapseli sisältää fluoksetiinihydrokloridia 22,4 mg, joka vastaa 20 mg fluoksetiinia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kapseli, kova

Kapselit ovat valkoisia tai melkein valkoisia, läpinäkymättömiä, sisällä valkoinen tai melkein valkoinen jauhe, kapselikoko nro 3.

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 vanhukset: 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 kestettävä 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 vanhuksset: Suositetaan annosta 60 mg vuorokaudessa. Pitkäaikaishoidon (yli 3 kuukautta) tehokkuutta *bulimia nervosa* hoidossa ei ole osoitettu.

Aikuiset – kaikki käyttöaiheet

Suosittettua 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.

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

Erikoislääkärin tulee aloittaa ja seurata hoitoa. Aloitusannos on 10 mg vuorokaudessa, ja tämä annetaan Seronil 10 mg:n tablettina. 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 pediatriset 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.

Vanhuksset

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 käyttämistä. Tämän jälkeen lääkäri voi jälleen pienentää annosta, mutta sen on tapahduttava aikaisempaa hitaammin.

Antotapa

Suun kautta.

Kapselit voidaan antaa kerta-annoksena tai jaettuina annoksina joko ruuan kera tai tyhjään mahaan.

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 kasvuvaikeuksiin, 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 muita 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 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 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 psykiatrisiin 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 lumekontrolloidulla

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 rytmihäiriöille 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 irreversiibeilejä, epäselektiivisiä monoamiinioksidaasin estäjiä (MAO:n estäjä) samanaikaisesti käyttävillä potilailla on ilmoitettu esiintyneen vakavia, joskus jopa kuolemaan johtaneita reaktioita.

Joissakin tapauksissa havaittiin serotoniinioireyhtymää muistuttavia piirteitä (jotka voidaan sekoittaa neuroleptioireyhtymään ja diagnosoida sinä). Syproheptadiinista ja dantroleenista voi olla hyötyä potilaille, joilla näitä reaktioita esiintyy. MAO:n estäjän aiheuttaman lääkeyhteisvaikutuksen oireita ovat kuume, jäykkyys, myoklonus, autonomisen hermoston epävakaus, johon saattaa liittyä nopeita peruselintoimintojen muutoksia, sekä psyykkisen tilan muutokset, mm. sekavuus, ärtyisyys ja voimakas agitaatio, joka etenee deliriumiin ja koomaan. Siksi fluoksetiinia ei saa käyttää yhdessä irreversiibelin epäselektiivisen MAO:n estäjän kanssa (ks. kohta 4.3). Koska irreversiibelin epäselektiivisen MAO:n estäjän vaikutus kestää kaksi viikkoa käytön lopettamisesta, fluoksetiinin käytön saa aloittaa aikaisintaan 2 viikon kuluttua siitä, kun hoito irreversiibelillä, epäselektiivisellä MAO:n estäjällä on lopetettu. Fluoksetiinihoidon lopettamisen jälkeen on myös syytä pitää vähintään 5 viikon tauko ennen irreversiibelin, epäselektiivisen MAO:n estäjän käytön aloittamista.

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 oireyhtymän johon liittyy kuume, jäykkyys, myoklonus, autonomisen hermoston epävakaus, 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 maniaivaiheessa.

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 verihäiriöiden 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 synnytyksen jälkeisen 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 ilmautuu todennäköisimmin hoidon alkuvaiheina. Jos tällaisia oireita ilmautuu, 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 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 ilmentyä painon laskua, mutta tämä on yleensä suhteessa lähtöpainoon.

SSRI-lääkkeiden lopettamiseen liittyvät vieroitusoireet

Hoidon lopettamiseen liittyviä vieroitusoireita ilmautuu 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), 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 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.

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 irreversiibelejä, epäselektiivisiä monoamiinioksidaasin estäjiä (MAO:n estäjiä) samanaikaisesti käyttävillä 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 fluoksetiinin) 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)

Serotoniinoreyhtymän, 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 annostituksen 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 serotoniinoreyhtymä. 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).

Kouristuskyynnystä alentavat lääkkeet

Kouristukset ovat fluoksetiinin hättävähaittavaikutus. Yhteiskäyttö muiden kouristuskyynnystä 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 lääkeaine-yhteisvaikutuksiin. Näin käy etenkin silloin, jos lääkeaineen terapeutinen 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 synnytyksestä 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 hättävähaittavaikutuksia. 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). 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 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 vähentyä 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>Psyykkiset 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, serotoniini-oireyhtymä	
<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, keuhko-tapahtumat (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, valoherkkyysreaktio, 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	Virtsaamis- vaikeudet	Virtsaretentio, virtsaamishäiriö	
<i>Sukupuolielimet ja rinnat</i>				
	Gynekologinen verenvuoto ¹⁴ , erektiohäiriö, ejakulaatiohäiriö ¹⁵	Seksuaalinen toimintahäiriö	Galaktorrea, hyperprolaktinemia, priapismi	Synnytyksen jälkeinen 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		Transaminaasi- arvojen suureneminen, glutamyylitransferaasi-arvon suureneminen	

¹ Mukaan lukien anoreksia

² Mukaan lukien ennen aikainen aamuherääminen, 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, follikulaarinen 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, ennen aikainen 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 mekanismia ei tunneta.

Fluoksetiinihoitojen lopettamisen yhteydessä todettavat vieroitusoireet: Fluoksetiinihoidon lopettaminen johtaa usein vieroitusoireisiin. Yleisimmin 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, aktivaatio-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 lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen 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. 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: 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 (H_1) 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 ylittävästä 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 fluoksetiinalistuksen 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 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 elimistöissä vielä 5–6 viikkoa hoidon lopettamisen jälkeen. Erittyminen tapahtuu pääosin (60 %) munuaisten kautta. Fluoksetiini erittyy äidinmaitoon.

Erityisryhmät

Vanhuksset: 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 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 fertiliteettiin, 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, kypsyttömyyttä 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 luurankolihassten 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 tietoa. Tämän havainnon kliinistä merkitystä ei tunneta.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Kapselin sisältö

Selluloosa, mikrokiteinen
Maissitärkkelys
Magnesiumstearaatti

Kapselin kuori

Liivate
Titaanidioksidi (E171)
Puhdistettu vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Läpipainopakkaus 30 ja 100 kapselia.
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 NUMERO

10874

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 16.12.1992
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 15.5.2008

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

29.10.2020

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Seronil 20 mg hårda kapslar

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En kapsel innehåller 22,4 mg fluoxetinhydroklorid motsvarande 20 mg fluoxetin.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Kapsel, hård (kapsel)

Kapslarna är vita eller nästan vita, ogenomskinliga, innehåller ett vitt eller nästan vitt pulver, kapselstorlek nummer 3.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Vuxna

- Allvarliga depressionstillstånd
- Tvångssyndrom
- *Bulimia nervosa*: Seronil används tillsammans med psykoterapi för att minska behovet av hetsätning och kräkning.

Pediatrik population (minst 8-åringar)

Medelsvåra eller svåra depressionsperioder, om 4–6 behandlingstillfällen med psykoterapi inte gett resultat. Antidepressiv medicinering ska erbjudas till barn eller unga med medelsvår eller svår depression endast i kombination med samtidig psykoterapi.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Allvarliga depressionstillstånd

Vuxna och äldre patienter: Den rekommenderade dosen är 20 mg per dygn. Lämpligheten av dosen ska värderas och dosen justeras vid behov inom 3–4 veckor från att behandlingen påbörjades, samt senare enligt kliniskt behov. Trots att större doser kan öka risken för biverkningar, kan man öka på dosen för patienter som inte har ett tillräckligt svar på en dos på 20 mg gradvis upp till en maximal dos på 60 mg (se avsnitt 5.1). Dosen ska justeras försiktigt och individuellt, och patientens underhållsdos ska vara den minsta effektiva dosen.

Behandlingen av patienter med depression ska pågå tillräckligt länge och i minst 6 månader för att försäkra symptomfriheten.

Tvångssyndrom

Vuxna och äldre patienter: 20–60 mg/dygn. Den rekommenderade dosen är 20 mg per dygn. Fastän större doser kan öka risken för biverkningar, kan man öka på dosen för patienter som inte har ett tillräckligt svar på en dos på 20 mg småningom efter två veckor upp till en maximal dos på 60 mg.

Om ingen förbättring ses efter 10 veckor ska fluoxetinbehandlingen omvärderas. Om ett bra behandlingssvar erhålls kan man fortsätta behandlingen med en individuellt anpassad dos. Systematiska studier om den optimala längden av fluoxetinbehandlingen har inte utförts, men eftersom tvångssyndrom är ett kroniskt tillstånd kan man överväga att fortsätta vården även efter 10 veckor, om man fått ett behandlingssvar. Dosen ska anpassas noga för varje patient, och den minsta effektiva underhållsdosen ska användas. Behovet av behandlingen ska utvärderas på nytt regelbundet. Vissa läkare rekommenderar samtidig beteendeterapi för patienter som svarat bra på behandlingen.

Effekten av långtidsbehandling (över 24 veckor) för behandlingen av tvångssyndrom har inte påvisats.

Bulimia nervosa

Vuxna och äldre patienter: Den rekommenderade dosen är 60 mg per dygn. Effekten av långtidsbehandling (över 3 månader) för behandlingen av *bulimia nervosa* har inte påvisats.

Vuxna – alla indikationer

Den rekommenderade dosen kan ökas eller minskas. Doser på mer än 80 mg per dygn har inte undersökts systematiskt.

Då fluoxetinmedicineringen avslutas finns det aktiva läkemedlet kvar i kroppen i flera veckor. Detta ska man tänka på då man börjar eller avslutar behandlingen.

Pediatrik population (minst 8-åringar) (medelsvåra eller svåra allvarliga depressionsperioder)

En specialläkare ska börja och övervaka behandlingen. Startdosen är 10 mg per dygn, och denna ges som en Seronil 10 mg tablett. Dosen ska justeras försiktigt och individuellt och patientens underhållsdos ska vara den minsta effektiva dosen.

Dosen kan ökas till 20 mg per dygn efter en eller två veckor. Det finns begränsat med erfarenheter av doser som stiger över 20 mg per dygn. Det finns endast begränsat med information om behandling som pågår i över 9 veckor.

Pediatrik population med låg vikt

Barn med en låg vikt har proportionellt en större läkemedelshalt i plasman jämfört med andra, och därför kan små läkemedelsdoser räcka för att nå behandlingssvaret (se avsnitt 5.2).

Om barnpatienten svarar på behandlingen, ska man utvärdera behovet av vård som pågår i över 6 månader. Om ett behandlingssvar inte fås efter 9 behandlingsveckor, ska man överväga alternativa behandlingar.

Äldre patienter

Vid en ökning av dosen ska försiktighet iakttas, och dygnsdoser på över 40 mg rekommenderas ofta inte. Den största rekommenderade dosen är 60 mg/dygn.

Nedsatt leverfunktion / interaktioner med fluoxetin

Man ska överväga en minskning av dosen eller en förlängning av dosintervallet (t.ex. 20 mg varannan dag) hos patienter med nedsatt leverfunktion (se avsnitt 5.2), samt hos patienter som samtidigt använder läkemedel som kan ha interaktioner med fluoxetin (se avsnitt 4.5).

Abstinenssymptom som uppkommer i samband med avslutning av Seronil

Snabb avbrytning av användningen av läkemedlet ska undvikas. Då Seronil-behandlingen avslutas, ska dosen gradvis minskas under åtminstone 1–2 veckor för att undvika abstinensbesvär (se avsnitt 4.4 och 4.8). Om outhärdliga symptom uppkommer då läkemedelsdosen minskas eller då behandlingen avslutas, ska man överväga användningen av den tidigare läkemedelsdosen på nytt. Efter detta kan läkaren igen minska dosen, men det måste ske långsammare än tidigare.

Administreringsätt

Oralt.

Kapslarna kan ges som en engångsdos eller som uppdelade doser antingen med mat eller på tom mage.

4.3 Kontraindikationer

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

Fluoxetin får inte användas tillsammans med en irreversibel, icke-selektiv monoaminoxidashämmare (MAO-hämmare) (t.ex. iproniazid) (se avsnitt 4.4 och 4.5).

Fluoxetin får inte användas tillsammans med metoprolol som används vid behandling av hjärtsvikt (se avsnitt 4.5).

4.4 Varningar och försiktighet

Pediatrik population

I kliniska studier förekom självmordsbeteende (självmordsförsök och självmordstankar) samt fientlighet (främst aggression, trots och ilska) mer frekvent hos barn och unga som behandlades med antidepressiva läkemedel jämfört med dem som fick placebo. Seronil ska endast användas för 8–18-åriga barn och unga vid behandlingen av medelsvåra eller svåra allvarliga depressionstillstånd, och det ska inte användas till andra indikationer. Om det trots allt är kliniskt motiverat och man bestämmer sig för att börja fluoxetinbehandlingen, ska patienten övervakas noggrant med avseende på självmordssymptom. Det finns också endast begränsat med data om en långvarig fluoxetinbehandlings säkerhet för barn och unga, vad gäller bl.a. tillväxteffekter, könsmognad samt kognitiv, emotionell och beteendemässig utveckling (se avsnitt 5.3).

I en klinisk medicinsk studie som pågick i 19 veckor observerades hos barn och unga som behandlats med fluoxetin minskad längdtillväxt och viktutveckling jämfört med andra (se avsnitt 5.1). Det finns inga data om huruvida fluoxetinbehandling påverkar förmågan att uppnå normal vuxenlängd. Det är möjligt att pubertetsutvecklingen försenas (se avsnitt 5.3 och 4.8). Därför ska man följa längdtillväxten och pubertetsutvecklingen (längd, vikt och Tanner-skalan) hos barn och unga under fluoxetinbehandlingen och efter den. Om någondera av dessa ser ut att bli långsammare, ska man överväga att remittera patienten till en barnläkare för att undersökas.

Mani och hypomani har upptäckts allmänt i läkemedelsundersökningar där man undersökte pediatrika patienter (se avsnitt 4.8). Därför rekommenderas det att man regelbundet följer uppkomsten av mani/hypomani. Om patienten går i en manisk fas ska fluoxetinbehandlingen avbrytas.

Det är viktigt att läkare som ordinerar läkemedlet diskuterar om behandlingens risker och fördelar med barnet/den unga och/eller dess föräldrar.

Självmord / självmordstankar eller förvärring av depression

Depression är associerat med en ökad benägenhet för självmordstankar, självskadebeteende, och självmord (självmordsrelaterade händelser). Denna benägenhet kvarstår tills det i själva sjukdomen sker signifikant förbättring. Eftersom förbättring kanske inte sker under de två första veckorna av behandlingen, ska patienter övervakas noggrant tills förbättring sker. Enligt klinisk erfarenhet vet man att självmordsbenägenheten ökar i början av sjukdomens förbättringsskede.

Andra psykiatriska indikationer som Seronil kan ordinerat till kan också vara associerade med ökad risk för självmordsrelaterade händelser. Dessutom kan dessa andra sjukdomar eller symptom framträda samtidigt med depression. Därför ska samma varningar iakttas som vid behandlingen av svårt deprimerade patienter då man behandlar patienter med dessa andra psykiatriska symptom.

Patienter som tidigare haft självmordsrelaterade händelser eller har påtagliga självmordsrelaterade

tankar innan behandlingen påbörjas är mera benägna för självmordstankar och självmordsförsök, och de ska observeras särskilt under behandlingen. En metaanalys baserad på placebo-kontrollerade studier av antidepressiva läkemedel hos vuxna patienter med psykiatriska sjukdomar påvisade en ökad risk för självmordsbeteende hos under 25-åriga patienter som behandlats med antidepressiva läkemedel jämfört med patienter som fått placebo. Riskbenägna patienter ska övervakas noggrant särskilt i början av behandlingen och vid dosjusteringar. Patienter (och deras vårdare) ska fästa uppmärksamhet vid en möjlig förvärring av depressionen, en ökning av självmordsbeteende eller självmordstankar eller onormalt beteende. Om något av detta förekommer ska man omedelbart söka vård hos läkare.

Hjärt- och blodkärlseffekter

Efter att preparatet kommit på marknaden har man upptäckt förlängd QT-tid och kammararytmi, inklusive torsades de pointes (se avsnitt 4.5, 4.8 och 4.9). Försiktighet ska iakttas då fluoxetin används hos patienter med medfött förlängt QT-syndrom eller om förlängning av QT-tiden finns i släkten, eller om patienten har andra kliniska riskfaktorer för arytmier (t.ex. hypokalemi, hypomagnesemi, bradykardi, akut hjärtinfarkt eller okompenserad hjärtsvikt), eller om patienten har en ökad exponering för fluoxetin (t.ex. leversvikt). Vid behandling av patienter med stabil hjärtsjukdom ska ett EKG övervägas innan behandlingen påbörjas.

Om tecken på hjärtarytmi uppstår under behandlingen med fluoxetin, ska behandlingen avbrytas och ett EKG utföras.

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

Allvarliga, ibland dödliga, reaktioner har rapporterats hos patienter som samtidigt använder SSRI-läkemedel och irreversibla, icke-selektiva monoaminoxidashämmare (MAO-hämmare).

I vissa fall upptäcktes egenskaper som liknar serotonergt syndrom (vilka kan blandas ihop med neuroleptikumsyndrom och diagnostiseras som det). Patienter som har dessa reaktioner kan ha nytta av cyproheptadin och dantrolen. Symptom på läkemedelsinteraktioner som orsakas av MAO-hämmare är feber, stelhet, myoklonus, instabilitet i autonoma nervsystemet, som kan vara associerad med snabba förändringar i de vitala funktionerna, och förändringar i psykiska tillståndet, bl.a. förvirring, irritabilitet och häftig agitation, vilket leder till delirium och koma. Därför ska fluoxetin inte användas tillsammans med en irreversibel icke-selektiv MAO-hämmare (se avsnitt 4.3). Eftersom effekten av den irreversibla icke-selektiva MAO-hämmaren varar i 2 veckor efter att man slutat dess användning, får man börja användningen av fluoxetin tidigast 2 veckor efter att man slutat användningen av den irreversibla, icke-selektiva MAO-hämmaren. På samma sätt ska en minst 5 veckors paus hållas efter att man slutat fluoxetinbehandlingen, innan man börjar användningen av den irreversibla, icke-selektiva MAO-hämmaren.

Serotonergt syndrom och reaktioner som liknar malignt neuroleptikumsyndrom

I sällsynta fall har man rapporterat om reaktioner som liknar serotonergt syndrom eller neuroleptikumsyndrom i samband med fluoxetinbehandling, särskilt om man samtidigt använt andra serotonerga läkemedel (bl.a. L-tryptofan) och/eller neuroleptika (se avsnitt 4.5). Eftersom dessa syndrom kan vara t.o.m. dödliga, ska fluoxetinbehandlingen avbrytas och symptomatisk behandling påbörjas om dessa reaktioner inträffar (som karaktäriseras av en samling symptom såsom feber, stelhet, myoklonus, instabilitet av autonoma nervsystemet, som kan vara kopplad med snabba förändringar i de vitala funktionerna, samt förändringar i det psykiska tillståndet, bl.a. förvirring, irritabilitet och häftig agitation, vilket leder till delirium och koma).

Mani

Antidepressiva läkemedel ska användas med försiktighet hos patienter som haft mani-/hypomaniperioder. Liksom andra antidepressiva läkemedel ska användningen av fluoxetin avbrytas under maniperioder.

Blödningar

I samband med användning av SSRI-läkemedel har det rapporterats om blödningar i huden, såsom ekkymos och purpura. Ekkymos har rapporterats som en ovanlig reaktion under fluoxetinbehandling. Andra blödningar (t.ex. gynekologiska och gastrointestinala blödningar samt andra hud- och

slemhinneblödningar) har sällan rapporterats. Försiktighet ska iaktas särskilt då patienten samtidigt med SSRI-läkemedel använder orala antikoagulantia, läkemedel som man vet att påverkar trombocytfunktionen (t.ex. atypiska neuroleptika, såsom klozapin, fentiaziner, de flesta tricykliska antidepressiva läkemedlen, ASA, NSAID-läkemedel) eller andra läkemedel som eventuellt kan öka blödningsrisken. Försiktighet ska också iaktas hos patienter som haft blödningsstörningar (se avsnitt 4.5).

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

Kramper

Det finns en risk för kramper med antidepressiva läkemedel. Därför ska användningen av fluoxetin, liksom av andra antidepressiva läkemedel, påbörjas försiktigt hos patienter som haft kramper. Behandlingen ska avbrytas om patienten får kramper eller om frekvensen av kramper ökar. Användning av fluoxetin ska undvikas om patienten har en instabil krampsjukdom/epilepsi. Patienter med epilepsi som är under kontroll ska övervakas noggrant (se avsnitt 4.5).

Elektrokonvulsiv behandling (ECT)

Det har sällan rapporterats om förlängda krampanfall hos patienter som i samband med fluoxetin fått elektrokonvulsiv behandling, och därför ska försiktighet iaktas.

Tamoxifen

Fluoxetin, som är en potent hämmare av CYP2D6, kan minska koncentrationen av en av de aktivaste metaboliterna av tamoxifen, endoxifen, i plasman. Därför ska användning av fluoxetin undvikas under tamoxifenbehandlingen alltid då det är möjligt (se avsnitt 4.5).

Akatisi / psykomotorisk rastlöshet

Uppkomsten av akatisi har varit associerad med användningen av fluoxetin. Akatisi karaktäriseras av en subjektiv obehaglig eller oroande rastlöshet och ett behov av att röra på sig, och det är ofta omöjligt för patienten att sitta eller stå stilla. Denna biverkning förekommer sannolikast under de första veckorna av behandlingen. Om dessa symptom förekommer, kan en ökning av fluoxetindosen vara skadlig.

Diabetes

SSRI-behandling kan ha en effekt på glukosbalansen hos en diabetiker. Under fluoxetinbehandlingen har det förekommit hypoglykemi, och hyperglykemi har förekommit efter att behandlingen avslutats. Dosen av insulin och/eller oral antidiabetika kan behöva justeras.

Lever-/njurfunktion

Fluoxetin metaboliseras huvudsakligen i levern och utsöndras genom njurarna. För patienter med en signifikant nedsatt leverfunktion rekommenderas mindre dosering som sker t.ex. varannan dag. Då dialyspatienter med svårt nedsatt njurfunktion (glomerulär filtretingshastighet, GFR < 10 ml/min) gavs fluoxetin 20 mg/dygn under 2 månader, upptäckte man ingen skillnad i plasmans fluoxetin- eller norfluoxetinkoncentrationer jämfört med kontrollpersoner med normal njurfunktion.

Utslag och allergiska reaktioner

Det har rapporterats om utslag, anafylaktiska reaktioner och progressiva systemiska (även allvarliga) reaktioner (associerade med huden, njurarna, levern eller lungorna). Användningen av fluoxetin ska avbrytas om utslag eller andra allergiska reaktioner förekommer, som det inte finns någon annan förklaring till.

Viktnedgång

Viktnedgång kan förekomma hos patienter som får fluoxetin, men denna är vanligtvis i proportion med vikten i början av behandlingen.

Abstinenssymptom efter behandling med SSRI-läkemedel

Abstinenssyndrom som är kopplade med avslutning av behandlingen är vanliga, särskilt om medicineringen avbryts abrupt (se avsnitt 4.8). I kliniska läkemedelsstudier har det konstaterats att i

samband med avslutningen av läkemedelsbehandlingen har biverkningar hos ca 60 % av patienterna uppkommit i både gruppen som behandlades med fluoxetin och i gruppen som fick placebo. Av dessa biverkningar var 17 % i fluoxetingruppen och 12 % i placebogruppen svåra.

Risken för abstinenssymptom kan bero på flera olika faktorer, bl.a. på behandlingstiden och dosen samt hur snabbt behandlingen avslutas. De vanligaste rapporterade biverkningarna är yrsel, sinnesstörningar (även parestesier), sömnstörningar (inklusive sömnlöshet och livliga drömmar), asteni, agitation eller ångest, illamående och/eller kräkning, darrning och huvudvärk. Dessa symptom är till sin intensitet ofta lindriga eller medelsvåra, men för vissa patienter kan dessa symptom vara svåra. De uppträder vanligtvis några dagar efter behandlingens avslutande. Oftast lindras dessa symptom av sig själv och försvinner inom 2 veckor, men hos vissa patienter kan symptomen pågå en längre tid (2–3 månader eller längre). Det rekommenderas därför att Seronil-dosen minskas enligt patientens behov gradvis under 1–2 veckors tid då man håller på att avsluta behandlingen (se avsnitt 4.2: ”Abstinenssymptom som uppkommer vid samband med avslutning av Seronil”).

Mydriasis

Mydriasis har rapporterats i samband av användningen av fluoxetin, och därför ska fluoxetin ordineras med försiktighet till patienter med förhöjt ögontryck eller en risk för akut trångvinkelglaukom.

Sexuell dysfunktion

Selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI-läkemedel) / serotonin- och noradrenalinåterupptagshämmare (SNRI-läkemedel) kan orsaka symptom på sexuell dysfunktion (se avsnitt 4.8). Det har rapporterats om långvariga sexuella dysfunktioner, vars symptom har fortsatt trots att man slutat använda SSRI/SNRI-läkemedlet.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Halveringstid

I samband med farmakokinetiska och farmakodynamiska interaktioner (t.ex. då man byter ut fluoxetin mot ett annat antidepressivt läkemedel) ska man komma ihåg den långa halveringstiden för elimineringen av fluoxetin och norfluoxetin (se avsnitt 5.2).

Kombinationer som är kontraindicerade

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

Det har rapporterats om allvarliga och ibland t.o.m. dödliga reaktioner hos patienter som samtidigt använder SSRI-läkemedel och irreversibla, icke-selektiva monoaminoxidashämmare (MAO-hämmare).

I dessa fall upptäcktes egenskaper som liknar serotonergt syndrom (vilka kan blandas ihop med neuroleptikumsyndrom och diagnostiseras som det). Patienter som har dessa reaktioner kan ha nytta av cyproheptadin och dantrolen. Symptom på läkemedelsinteraktioner som orsakas av MAO-hämmare är feber, stelhet, myoklonus, instabilitet i autonoma nervsystemet, som kan vara associerad med snabba förändringar i de vitala funktionerna, och förändringar i psykiska tillståndet, bl.a. förvirring, irritabilitet och häftig agitation, vilket leder till delirium och koma. Därför ska fluoxetin inte användas tillsammans med en irreversibel icke-selektiv MAO-hämmare (se avsnitt 4.3). Fluoxetinbehandlingen får tidigast påbörjas 2 veckor efter att man slutat användningen av den irreversibla, icke-selektiva MAO-hämmaren. På samma sätt ska en minst 5 veckors paus hållas efter att man slutat fluoxetinbehandlingen, innan man börjar användningen av den irreversibla, icke-selektiva MAO-hämmaren.

Metoprolol som används vid behandling av hjärtsvikt

Risken för biverkningar av metoprolol, inklusive överdriven bradykardi, kan öka eftersom fluoxetin hämmar metabolismen av metoprolol (se avsnitt 4.3).

Kombinationer som inte rekommenderas

Tamoxifen

Farmakokinetisk interaktion mellan CYP2D6-hämmare och tamoxifen har rapporterats i litteratur. Interaktionen minskar koncentrationen av en av tamoxifens aktiva metaboliter, endoxifen, i plasman med 65–75 %. I vissa studier har det rapporterats om en försvagad effekt av tamoxifen då det använts samtidigt med några SSRI-läkemedel som använts som antidepressiva läkemedel. Eftersom en försvagad effekt av tamoxifen inte kan uteslutas, ska man alltid undvika samtidigt bruk med potenta CYP2D6-hämmare (inklusive fluoxetin) om möjligt (se avsnitt 4.4).

Alkohol

I officiella studier ökade inte fluoxetin blodets alkoholkoncentration och förstärkte inte alkoholens effekter. Dock rekommenderas inte kombination av SSRI-läkemedel och alkohol.

MAO-A-hämmare, inklusive linezolid och metyltinioniumklorid (metylenblått)

Risk för serotonergt syndrom som innefattar diarré, hjärtats takykardi, svettning, darrning, förvirring och koma. Om man inte kan undvika användningen av dessa aktiva substanser tillsammans med fluoxetin, ska patientens kliniska tillstånd övervakas noggrant, och samtidigt bruk av läkemedlet ska påbörjas med den minsta rekommenderade dosen (se avsnitt 4.4).

Mequitazin

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

Kombinationer som kräver försiktighet

Fenytoin

När fenytoin administrerats samtidigt med fluoxetin, har förändringar i blodkoncentrationen observerats. I vissa fall har toxicitet förekommit. Titring av den samtidigt administrerade läkemedelsdosen ska ske försiktigt och man ska överväga övervakning av det kliniska tillståndet.

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

Vid samtidig administrering av SSRI-läkemedel och andra serotonergt verkande läkemedel har det rapporterats om lindrigt serotonergt syndrom. På grund av detta ska man vara försiktig vid samtidigt bruk av fluoxetin och dessa läkemedel, och patientens kliniska tillstånd ska övervakas mera noggrant och frekvent än tidigare (se avsnitt 4.4).

Förlängning av QT-tiden

Farmakokinetiska och farmakodynamiska studier med fluoxetin och andra läkemedelspreparat som förlänger QT-tiden har inte genomförts. Den additiva effekten av fluoxetin och dessa läkemedel kan inte uteslutas. Därför ska försiktighet iaktas vid samtidigt bruk av fluoxetin och läkemedel som förlänger QT-tiden, såsom klass IA och III antiarytmika, antipsykotika (t.ex. fentotiazinderivat, pimozid, haloperidol), tricykliska antidepressiva läkemedel, vissa antimikrobika (t.ex. sparfloracin, moxifloxacin, erytromycin i.v., pentamidin), antimalariamedel (särskilt halofantrin) och vissa antihistaminer (astemizol, mizolastin) (se avsnitt 4.4, 4.8 och 4.9).

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

Ökad risk för blödning. Vid användning av orala antikoagulantia ska patientens kliniska tillstånd övervakas och kontroll av INR-värden ska ske mer frekvent. Dosen ska kanske justeras under fluoxetinbehandlingen och efter att behandlingen avslutats (se avsnitt 4.4 och 4.8).

Cyproheptadin

I enstaka fall har den depressionslindrande effekten av fluoxetin minskat då patienten samtidigt fått cyproheptadin.

Läkemedel som orsakar hyponatremi

Hyponatremi är en biverkning av fluoxetin. Samtidigt bruk av sådana läkemedel som är associerade med hyponatremi (t.ex. diuretika, desmopressin, karbamazepin, oxkarbazepin) kan öka risken (se avsnitt 4.8).

Läkemedel som sänker kramptröskeln

Kramper är en biverkning av fluoxetin. Samtidigt bruk av andra läkemedel som eventuellt minskar tröskeln för kramper (t.ex. tricykliska antidepressiva läkemedel, andra SSRI-läkemedel, fentiazin, butyrofenoner, meflokin, klorokin, bupropion, tramadol) kan öka risken för kramper.

Andra läkemedel som metaboliseras genom CYP2D6-enzymet

Fluoxetin är en stark hämmare av CYP2D6-enzymet. På grund av detta kan användningen av fluoxetin tillsammans med andra läkemedel som metaboliseras genom detta enzymssystem leda till läkemedelsinteraktioner. Detta sker särskilt då läkemedlets terapeutiska index är litet (såsom hos flekainid, propafenon och nebivolol) eller om dosen titreras, men också med atomoxetin, karbamazepin, tricykliska antidepressiva läkemedel och risperidon. Användningen av dessa läkemedel ska påbörjas med den minsta möjliga dosen eller dosen som redan används ska justeras till så liten som möjligt. Detta gäller också om man använt fluoxetin under de föregående 5 veckorna.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Vissa epidemiologiska studier visar en ökad risk för kardiovaskulära defekter i samband med användning av fluoxetin under graviditetens första tre månader. Mekanismen för dessa hjärtfel är okänd. Sammanlagt tyder studierna på att risken för mödrar som använder fluoxetin att få ett barn med medfödd kardiovaskulär defekt är ca 2/100. I genomsnitt är risken för att få ett barn med medfött hjärtfel ca 1/100 i befolkningen.

Epidemiologiska studier tyder på att användning av SSRI-läkemedel, särskilt i slutet av graviditeten, kan vara kopplat med persisterande pulmonell hypertension hos nyfödda (PPHN). Den observerade risken var ungefär 5 fall per 1 000 graviditeter. I befolkningen förekommer i genomsnitt 1–2 PPHN-fall per 1 000 graviditeter.

Fluoxetin ska inte användas under graviditeten, om inte patientens kliniska tillstånd kräver fluoxetinbehandling och om inte nyttan överväger den potentiella risken för fostret. Abrupt avslutad användning av läkemedlet ska undvikas under graviditeten (se avsnitt 4.2 Dosering och administreringsätt). Om fluoxetin används under graviditeten tillråds försiktighet, särskilt under den senare delen av graviditeten samt före förlossningen, eftersom följande effekter upptäckts hos nyfödda: irritabilitet, darrning, hypotoni, ihållande gråt samt svårigheter att amma eller sova. Dessa symptom kan tyda på antingen serotonerga effekter eller abstinenssymptom. Tidpunkten för dessa symptom och varaktigheten kan bero på att fluoxetin och dess aktiva metabolit, norfluoxetin, har en lång halveringstid (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

Man vet att fluoxetin och dess metabolit norfluoxetin passerar till bröstmjölken. Biverkningar har förekommit hos spädbarn som ammas. Om fluoxetinbehandlingen bedöms nödvändig, ska man överväga avbrytandet av amningen. Om amningen ändå fortsätter, ska den minsta effektiva dosen fluoxetin ordineras.

Fertilitet

I djurförsök har man påvisat att fluoxetin kan ha en effekt på kvaliteten av spermerna (se avsnitt 5.3). Fallbeskrivningar av människor som använt vissa SSRI-läkemedel har påvisat att effekten på spermerna är reversibel. Man har hittills inte upptäckt någon effekt på människans fertilitet.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Seronil har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Trots att det påvisats att fluoxetin inte har en effekt på friska frivilligas psykomotoriska prestationsförmåga, kan alla psykofarmaka försvaga omdömesförmågan och färdigheter. Patienterna ska rådas att undvika bilkörning eller användning av farliga maskiner tills de är tillräckligt säkra på att prestationsförmågan inte försämrats.

4.8 Biverkningar

a) Summering av säkerhetsprofilen

De vanligaste rapporterade biverkningarna för patienter som fått fluoxetin var huvudvärk, illamående, sömnlöshet, utmattning och diarré. Biverkningarna kan lindras och deras frekvens kan minska då behandlingen fortsätts, och de kräver oftast inte att behandlingen avbryts.

b) Tabell över biverkningarna

Tabellen nedan beskriver biverkningarna som upptäckts under fluoxetinbehandling hos vuxna och pediatrika patienter. En del av biverkningarna är samma som för andra SSRI-läkemedel.

Följande frekvensklasser har beräknats enligt kliniska studier utförda på vuxna (n = 9 297) och enligt spontanrapportering.

Frekvensklasserna för biverkningarna är definierade enligt följande:

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>				
			Olämplig utsöndring av antidiuretiskt hormon	
<i>Metabolism och nutrition</i>				
	Försämrad aptit ¹		Hyponatremi	
<i>Psykiska störningar</i>				
Sömnlöshet ²	Ångest, nervositet, rastlöshet, spänning, minskad libido ³ , sömnstörningar, avvikande drömmar ⁴	Depersonalisation, förhöjd sinnesstämning, eufori, avvikande tankar, avvikande orgasm ⁵ , bruxism, självmordstankar och självmordsbeteende ⁶	Hypomani, mani, hallucinationer, agitation, panikattacker, förvirring, dysfemi, aggression	
<i>Centrala och perifera nervsystemet</i>				
Huvudvärk	Uppmärksamhetsstörning, yrsel, dysgeusi, letargi, sömnhet ⁷ , darning	Psykomotorisk rastlöshet, dyskinesi, ataxi, balansstörning,	Konvulsion, akatisi, tardiv dyskinesi, serotonergt syndrom	

Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Ingen känd frekvens
		myoklonus, försämrat minne		
<i>Ögon</i>				
	Dimsyn	Mydriasis		
<i>Öron och balansorgan</i>				
		Tinnitus		
<i>Hjärtat</i>				
	Hjärtklappningar, förlängd QT-tid (QTcF ≥ 450 msec) ⁸		Kammararytmi (inklusive torsades de pointes)	
<i>Blodkärl</i>				
	Rodnad ⁹	Hypotension	Vaskulit, vasodilatation	
<i>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</i>				
	Gäspningar	Andnöd, näsblödning	Faryngit, pulmonella komplikationer (inflammatoriska processer av varierande histopatologi och/eller fibros) ¹⁰	
<i>Magtarmkanalen</i>				
Diarré, illamående	Kräkning, 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, benägenhet att få blåmärken, kallsvettning	Angioödem, ekkymos, fotosensitivitets- reaktion, purpura, <i>erythema multiforme</i> , Stevens–Johnsons syndrom, toxisk epidermal nekrolys (Lyells syndrom)	
<i>Muskuloskeletala systemet och bindväv</i>				
	Ledsmärta	Muskelryckningar	Myalgi	
<i>Njurar och urinvägar</i>				
	Tätare urineringsbehov ¹³	Urineringssvårigh eter	Urinretention, urineringsstörning	
<i>Reproduktionsorgan och bröstkörtel</i>				
	Gynekologisk blödning ¹⁴ , erektil dysfunktion, ejakulationsstörning ¹⁵	Sexuell dysfunktion	Galaktorré, hyperprolaktinemi, priapism	Postpartum- blödning ¹⁷
<i>Allmänna symptom och/eller symptom vid administreringsstället</i>				
Utmattnings ¹⁶	Stickningar, frossa	Sjukdomskänsla, onormal känsla, köldkänsla, värmekänsla	Slemhinneblödning	
<i>Undersökningar</i>				
	Viktminskning		Förhöjda transaminasvärden, förhöjt	

Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Ingen känd frekvens
			glutamyltransferasvärde	

¹ Inklusive anorexi

² Inklusive tidigt uppvaknande på morgonen, insomningssvårigheter och sömnlöshet som förekommer som avbruten sömn eller vid midnatt

³ Inklusive förlust av libido

⁴ Inklusive mardrömmar

⁵ Inklusive oförmåga till orgasm

⁶ Inklusive fullbordat självmord, suicid depression, avsiktligt självskadebeteende, självdestruktiva tankar, självmordsbeteende, självmordstankar, självmordsförsök, sjukliga tankar, självskadebeteende. Dessa symptom kan bero på en underliggande sjukdom.

⁷ Inklusive hypersomni och sedation

⁸ Baserar sig på EKG-mätningar i kliniska studier

⁹ Inklusive värmevallningar

¹⁰ Inklusive atelektas, interstitiell lungsjukdom, pneumonit

¹¹ Inklusive vanligtvis tandköttsblödning, blodiga kräkningar, blodig avföring, rektalblödning, blodig diarré, svart och blodig avföring, magsårsblödning.

¹² Inklusive erytem, fjällande utslag, rodnande värmeutslag, utslag, rodnande utslag, follikulära utslag, generellt utslag, makulära utslag, makulopapulösa utslag, mässlingsliknande utslag, papulösa utslag, kliande utslag, vesikulära utslag, umbilikala rodnande utslag

¹³ Inklusive pollakisuri

¹⁴ Inklusive blödning i livmoderhalsen, funktionsstörning i livmodern, blödning i livmodern, blödning i genitalierna, menometrorragi, menorragi, metrorragi, polymenorré, postmenopausal blödning, vaginal blödning

¹⁵ Inklusive förlust av ejakulation, ejakulationsstörning, prematur ejakulation, försenad ejakulation, retrograd ejakulation

¹⁶ Inklusive svaghet

¹⁷ Denna biverkning har rapporterats för den terapeutiska klassen SSRI-/SNRI-läkemedel (se avsnitt 4.4 och 4.6).

c) Beskrivning av utvalda biverkningar

Självord / Självordstankar eller klinisk försämring: Självordstankar och självmordsbeteende har rapporterats under fluoxetinbehandlingen eller direkt efter avslutad behandling (se avsnitt 4.4).

Benfrakturer: Epidemiologiska studier som främst utförts på över 50-åriga patienter som använder SSRI- eller tricykliska antidepressiva läkemedel, har påvisat en ökad risk för benfrakturer. Mekanismen för den ökade risken för benfrakturer är okänd.

Abstinenssymptom som förekommer i samband med avslutning av fluoxetinbehandlingen: Avslutning av fluoxetinbehandlingen leder ofta till abstinenssymptom. De vanligaste rapporterade reaktionerna är yrsel, sinnesstörningar (inklusive parestesier), sömnstörningar (inklusive sömnlöshet och livliga drömmar), asteni, agitation eller ångest, illamående och/eller kräkning, darrning och huvudvärk. I allmänhet är dessa symptom lindriga eller medelsvåra och självbegränsande, men hos vissa patienter kan dessa symptom vara svåra och/eller långvariga (se avsnitt 4.4). Därför rekommenderas det att småningom minska på Seronil-dosen då läkemedelsbehandling inte längre behövs (se avsnitt 4.2 och 4.4).

d) Pediatrik population (se avsnitt 4.4 och 5.1)

Nedan beskrivs biverkningar som har specifikt observerats eller vars frekvensklass i denna population är en annan. Frekvensklasserna för dessa biverkningar är baserade på kliniska pediatrika studier (n = 610).

I kliniska pediatrika studier förekommer mer frekvent självmordsrelaterat beteende (självmordsförsök och självmordstankar), fientlighet (de rapporterade biverkningarna var ilska, irritabilitet, aggression,

upprördhet, activation-syndrome), maniska reaktioner, inklusive mani och hypomani (inga tidigare episoder hos de undersökta patienterna), och näsblödning hos de barn och unga som behandlats med antidepressiva läkemedel jämfört med dem som fick placebo.

Klinisk användning har rapporterats orsaka fördröjning av tillväxten i enstaka fall (se avsnitt 5.1).

I kliniska pediatrika studier var fluoxetinbehandlingen också associerad med minskning av halten alkaliskt fosfatas.

Enligt rapporter har klinisk användning för pediatrika patienter i enstaka fall också orsakat biverkningar som kan indikera 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 Överdoser

Symptom

Överdoser med endast fluoxetin har ofta lindriga symptom. Symptomen på överdoser har varit illamående, kräkning, kramper, kardiovaskulära störningar, vilka varierar från symptomfria arytmier (inklusive nodal rytm och kammararytmier) eller från EKG-förändringar som tyder på förlängning av QT_c-tiden till hjärtstopp (inklusive i mycket sällsynta fall torsades de pointes), lungornas funktionsstörning och olika tecken på förändringar i centrala nervsystemets funktion (kan variera från excitation till koma). Det har mycket sällan konstaterats dödsfall som orsakats av överdos av endast fluoxetin.

Behandling

Övervakning av hjärtat och vitala funktioner rekommenderas tillsammans med allmän symptomatisk och understödande behandling. Det finns ingen känd antidot.

Nytan av påskyndad diures, dialys, hemoperfusion och blodbyte är osannolik. Aktivt kol, som kan användas tillsammans med sorbitol, kan vara lika effektivt eller effektivare än kräkning eller magsköljning. Vid behandling av överdoser ska man tänka på att patienten kan ha tagit flera läkemedel samtidigt. Om patienten tagit en överdos av tricykliska antidepressiva läkemedel och samtidigt använder eller har nyligen använt fluoxetin, ska patienten kanske övervakas en längre tid.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

Fluoxetin är en selektiv serotoninåterupptagshämmare, vars verkningsmekanism sannolikt baserar sig på just denna hämningseffekt. Fluoxetin har praktiskt taget ingen affinitet till andra receptorer, såsom till α_1 -, α_2 - och β -adrenerga, serotonerga, dopaminerga, histaminerga (H_1) receptorer och inte till muskarin- eller GABA-receptorer.

Allvarliga depressionstillstånd

Kliniska studier har utförts med patienter med allvarligt depressionstillstånd genom att använda placebo och aktiva kontroller som referenspreparat. Seronil visade sig vara signifikant effektivare än placebo mätt på Hamilton-depressionsskalan (HAM-D). I dessa studier fick man med Seronil ett signifikant högre behandlingssvar (definierat som en 50-procentig minskning av HAM-D-poäng) och remission signifikant oftare än med placebo.

Dosrespons

I kliniska läkemedelsstudier med en konstant dos där patienter med allvarligt depressionstillstånd deltog, erhöles en plan dos-respons-kurva, vilket tyder på att större doser än den rekommenderade dosen inte förbättrar läkemedlets nytta hos patienter. Enligt klinisk erfarenhet vet man dock att en ökning av dosen kan vara till nytta för vissa patienter.

Tvångssyndrom

I kortvariga studier (under 24 veckor) visade sig fluoxetin vara signifikant effektivare än placebo. Behandlingens effekt kunde redan ses med dosen 20 mg/dygn, men med större doser (40–60 mg/dygn) erhöles man svaret oftare. Effekten har inte påvisats i långtidsstudier (tre korttidsstudiers fortsatta studier och en profylaktisk studie för att förhindra återfall).

Bulimia nervosa

I korttidsstudier (under 16 veckor) där man enligt DSM-III-R-kriterierna värderade patienter i öppenvård med *bulimia nervosa*, minskade 60 mg fluoxetin behovet av hetsätning och kräkning signifikant effektivare än placebo. Inga slutsatser kan dock dras av långtidseffekten.

I två placebokontrollerade studier värderades patienter som uppfyllde diagnoskriterierna för premenstruellt dysforiskt syndrom (pre-menstrual dysphoric disorder, PMDD) enligt DSM-IV. Patienterna togs med i studien om symptomen var så allvarliga, att de påverkade sociala och arbetsrelaterade funktioner samt människorelationer. Patienter som använder preventivpiller togs inte med i studien. I den första studien gavs 20 mg fluoxetin per dygn kontinuerligt under 6 menstruationscyklar, och förbättring konstaterades i de primära effektparametrarna (irritabilitet, ångest och sjukdomskänsla). I den andra undersökningen där läkemedlet gavs endast i lutealfasen (20 mg/dygn i 14 dygn) under 3 menstruationscyklar, konstaterades förbättring i den primära effektparametern (Daily Record of Severity of Problems-skalan). Tydliga slutsatser om effekten och behandlingens längd kan trots allt inte dras på basis av dessa studier.

Pediatrisk population

Allvarliga depressionstillstånd

Fluoxetin har jämförts med placebo i kliniska läkemedelsstudier där barn och unga i åldern 8 år eller äldre har deltagit. I två kortvariga pivotala studier har det påvisats att med dosen 20 mg är Seronil signifikant effektivare än placebo, då man som svarsmätare använde Childhood Depression Rating Scale Revised-skalans (CDRS-R) totalpoäng samt Clinical Global Impression of Improvement-skalans (CGI) poäng. I de båda studierna uppfyllde patienterna kriterierna för medelsvårt eller svårt depressionstillstånd (enligt DSM-III eller DSM-IV), vilka kliniska barnpsykiatriker hade bedömt tre olika gånger. Resultatet som beskriver fluoxetinbehandlingens effekt kan bero på att patienterna som var med i studien var specifikt utvalda (man undersökte alltså patienter som inte tillfrisknat spontant inom 3–5 veckor och vars depression inte lindrades eftersom man fäste särskild uppmärksamhet på den). Det finns endast begränsat med data som beskriver säkerheten och effekten av behandling som räckte över 9 veckor. I allmänhet var beviset för effekten av fluoxetin blygsam. Responsfrekvensen (som definierades som en 30-procentig minskning av CDRS-R poängantalet) var statistiskt signifikant olik stor i en av de två pivotala studierna (fluoxetin 58 % jämfört med placebo 32 %, $p = 0,013$, och fluoxetin 65 % jämfört med placebo 54 %, $p = 0,093$). I dessa två studier var de genomsnittliga absoluta förändringarna i CDRS-R-skalan från utgångsläget till slutskedet: fluoxetin 20 jämfört med placebo 11, $p = 0,002$ samt fluoxetin 22 jämfört med placebo 15, $p = < 0,001$.

Effekter på tillväxten, se avsnitt 4.4 och 4.8

Då pediatrika patienter fick fluoxetin i en klinisk studie, växte de efter 19 behandlingsveckor i

genomsnitt 1,1 cm mindre i längd ($p = 0,004$) och deras vikt ökade i genomsnitt 1,1 kg mindre ($p = 0,008$) jämfört med dem som fått placebo.

I en retrospektiv observationsstudie där man använde matchade kontrollpersoner och tiden för fluoxetinexponeringen var i medeltal 1,8 år, fanns det ingen skillnad i den förväntade proportionella längdtillväxten hos de pediatrika patienterna som fick fluoxetinbehandling jämfört med längdtillväxten hos de matchade kontrollpersonerna som inte behandlades (0,0 cm, $p = 0,9673$).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Oralt administrerad fluoxetin absorberas bra från magtarmkanalen. Biotillgängligheten påverkas inte av mat.

Distribution

Största delen (95 %) av fluoxetin binds till plasmans proteiner, och fluoxetin distribueras omfattande (distributionsvolym 20–40 l/kg). Läkemedlets halter i plasman når jämviktstillståndet efter dosering i flera veckor. Halterna i jämviktstillståndet efter långvarigt bruk motsvarar de halter som konstateras efter 4–5 veckors användning.

Metabolism

Farmakokinetiken för fluoxetin är icke-linjär och förstapassagemetabolismen sker i levern. Den maximala koncentrationen i plasman uppnås vanligtvis 6–8 timmar efter administrering av läkemedlet. Fluoxetin metaboliseras i stor grad av det polymorfa CYP2D6-enzymet. Fluoxetin metaboliseras i huvudsak i levern till en aktiv metabolit, norfluoxetin (demetylfluoxetin), genom demetylering.

Eliminering

Halveringstiden för elimineringen av fluoxetin är 4–6 dygn och för norfluoxetin 4–16 dygn. Dessa långa halveringstider gör att läkemedlet finns kvar i kroppen ännu i 5–6 veckor efter att man slutat behandlingen. Utsöndringen sker huvudsakligen (60 %) genom njurarna. Fluoxetin utsöndras i bröstmjölken.

Särskilda grupper

Äldre patienter: Det finns ingen skillnad i kinetiken hos friska äldre personer jämfört med unga personer.

Pediatrik population: Hos barn är den genomsnittliga koncentrationen av fluoxetin cirka dubbelt så stor och koncentrationen av norfluoxetin 1,5 gånger så stor jämfört med unga patienter.

Jämviktsskoncentrationerna i plasman beror på patientens vikt och är högre hos barn med låg kroppsvikt (se avsnitt 4.2). Efter upprepade orala doser kumuleras fluoxetin och norfluoxetin starkt i barn såsom i vuxna. Jämviktsskoncentrationen nås inom 3–4 veckor efter daglig användning av läkemedlet.

Nedsatt leverfunktion: Vid nedsatt leverfunktion (alkoholcirros) förlängs halveringstiden för fluoxetin till 7 dygn och för norfluoxetin till 12 dygn. En lägre dos eller en förlängning av dosintervallet ska övervägas.

Nedsatt njurfunktion: Då patienter med en lindrigt eller måttligt nedsatt eller totalt upphörd njurfunktion (anuri) gavs en engångsdos fluoxetin upptäcktes ingen skillnad i kinetiken jämfört med värden som fås hos friska frivilliga. Efter upprepade dosering kan dock en ökning av plasmans koncentration vid jämviktstillståndet ske.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Det finns inga bevis som tyder på karcinogenitet eller mutagenitet i *in vitro*- eller djurstudier.

Djurförsök med vuxna djur

I en reproduktionsstudie med råttor, som räckte över två generationer, hade fluoxetin inga biverkningar på parningen eller fertiliteten. Det var inte heller teratogent och påverkade inte avkomlingarnas tillväxt, utveckling eller förökning. Koncentrationerna i maten motsvarade ungefär 1,5; 3,9 och 9,7 mg fluoxetin/kg kroppsvikt. En dos fluoxetin som motsvarar 31 mg/kg som gavs i maten under 3 månaders tid, minskade hanmössens testikelvikt och spermieproduktionen. Denna dos överskrider dock den maximalt tolererade dosen (MTD), eftersom man kunde se signifikanta toxiska effekter.

Djurförsök med unga djur

I studier gjorda med CD-råttor som beskrev juvenil toxicitet upptäcktes irreversibel degeneration och nekros av testiklarna, epiteal vakuolisering av bitestiklarna, omogenhet samt inaktivitet av honors köns- och reproduktionsorgan och nedsatt fertilitet, då råttorna gavs fluoxetinhydroklorid med dosen 30 mg/kg/dygn under de första 21–90 dagarna efter födseln. Hos hanråttor (med doser på 10 och 30 mg/kg/dygn) och honråttor (med dosen 30 mg/kg/dygn) upptäcktes försenad könsmognad. Betydelsen av dessa resultat för människan är okänd. Då råttorna gavs 30 mg/kg fluoxetin växte lårbenet mindre jämfört med kontrollråttor och samtidigt konstaterades det också degeneration, nekros och regeneration av skelettmuskler. Med dosen 10 mg/kg/dygn var fluoxetinkoncentrationerna i råttornas plasma 0,8–8,8 gånger större och norfluoxetinkoncentrationerna 3,6–23,2 gånger större jämfört med koncentrationer som vanligtvis konstateras hos barnpatienter. Med dosen 3 mg/kg/dygn var fluoxetinkoncentrationerna i råttornas plasma 0,04–0,5 gånger större och norfluoxetinkoncentrationerna 0,3–2,1 gånger större jämfört med koncentrationer som vanligtvis konstateras hos barnpatienter.

En studie gjord med unga möss tyder på att hämning av serotonins transportmekanism minskar benets kumulativa bildning. Denna upptäckt ser ut att stämma överens med det som också har upptäckts kliniskt. Man vet inte om denna effekt är reversibel.

En annan studie utförd med unga möss (behandlades dagarna 4–21 efter födseln) visade att hämningen av transportmekanismen för serotonin påverkade mössens beteende långvarigt. Man vet inte om denna effekt är reversibel. Den kliniska betydelsen av detta fynd är okänd.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Kapselns innehåll

Cellulosa, mikrokristallin
Majsstärkelse
Magnesiumstearat

Kapselns skal

Gelatin
Titandioxid (E171)
Vatten, renat

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Blisterförpackning 30 och 100 kapslar.

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

10874

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 16.12.1992

Datum för den senaste förnyelsen: 15.5.2008

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

29.10.2020