

1 LEGEMIDLETS NAVN

Fluoxetin Sandoz 20 mg dispergerbar tablett

2 KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver dispergerbar tablett inneholder fluoksetinhydroklorid tilsvarende fluoksetin 20 mg.

Hjelpestoffer med kjent effekt:

Hver dispergerbar tablett inneholder 67,6 mg laktose (som monohydrat), 2 mg glukose og 27 mikrogram benzylalkohol.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3 LEGEMIDDELFORM

Dispergerbar tablett.

Hvit, rund, bikonveks tablett med delestrek på den ene siden.
Tabletten kan deles i like doser.

4 KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Voksne

- Depressive episoder.
- Tvangslidelser.
- Bulimia nervosa: Fluoxetin Sandoz er indisert som supplement til psykoterapi for å redusere overspising og fremkalling av brekninger.

Barn og unge over åtte år:

Moderate til alvorlige depressive episoder, hvis 4–6 økter med psykologisk behandling ikke har effekt på depresjonen. Barn og unge med moderat til alvorlig depresjon skal kun tilbys antidepressive legemidler i kombinasjon med samtidig psykologisk behandling.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Voksne

Depressive episoder

Voksne og eldre: Anbefalt dose er 20 mg daglig. Doseringen bør gjennomgås og om nødvendig justeres innen tre til fire uker etter behandlingsstart og deretter når det anses for å være klinisk hensiktsmessig. Høyere doser gir økt risiko for bivirkninger, men hos enkelte pasienter med utilstrekkelig respons på 20 mg kan dosen gradvis økes opptil maksimalt 60 mg (se pkt. 5.1). Dosejusteringer skal foretas med forsiktighet for hver enkelt pasient, slik at pasientene får lavest mulig effektiv dose.

Pasienter med depresjoner skal behandles i en tilstrekkelig periode på minst seks måneder for å sikre at de er symptomfrie.

Tvangslidelse

Voksne og eldre: Anbefalt dose er 20 mg daglig. Høyere doser gir økt risiko for bivirkninger hos enkelte pasienter, men ved utilstrekkelig respons på 20 mg etter to uker, kan dosen gradvis økes opptil maksimalt 60 mg. Hvis bedring ikke observeres innen ti uker, bør behandlingen med fluoksetin revurderes. Ved tilfredsstillende terapeutisk respons kan behandlingen fortsettes med en dose som er justert på individuell basis. Det er ikke utført systematiske studier med hensyn til behandlingsvarighet for fluoksetin, men tvangslidelser er en kronisk tilstand, og det er derfor rimelig å fortsette behandlingen i mer enn ti uker hos pasienter som responderer godt. Dosen bør justeres nøye for den enkelte pasient og holdes på den laveste effektive dose for pasienten. Behandlingsbehovet bør revurderes med jevne mellomrom. Enkelte leger anbefaler samtidig psykoterapi for pasienter som fungerer godt med farmakoterapi.

Langtidseffekter (mer enn 24 uker) er ikke vist ved tvangslidelser.

Bulimia nervosa

Voksne og eldre: Anbefalt dose er 60 mg/dag. Langtidseffekter (mer enn tre måneder) er ikke vist ved bulimia nervosa.

Alle indikasjoner

Anbefalt dose kan økes eller reduseres. Doser over 80 mg/dag er ikke undersøkt systematisk.

Pediatrisk populasjon – Barn og ungdom over 8 år (moderate til alvorlige depressive episoder)

Behandlingen skal påbegynnes og overvåkes under tilsyn av en spesialist. Startdosen er 10 mg/dag. Dosejusteringer skal foretas med forsiktighet for hver enkelt pasient, slik at pasientene får lavest mulig effektiv dose.

Etter én til to uker kan dosen økes til 20 mg/dag. Klinisk erfaring med doser større enn 20 mg er minimal. Det finnes kun begrensede data for behandling utover ni uker.

Barn med lav vekt

Barn med lav vekt har høyere plasmanivåer, og derfor kan den terapeutiske effekten oppnås med lavere doser (se pkt. 5.2).

Hos barnepasienter som oppnår effekt av behandlingen, skal behovet for fortsatt behandling vurderes etter seks måneder. Hvis ingen kliniske fordeler oppnås i løpet av ni uker, må behandlingen revurderes.

Eldre

Forsiktighet er anbefalt når dosen økes, og daglig dose bør generelt ikke overstige 40 mg. Maksimal anbefalt dose er 60 mg/dag.

Nedsatt leverfunksjon

Lavere dose eller sjeldnere dosering (f.eks. 20 mg hver annen dag) bør vurderes hos pasienter med nedsatt leverfunksjon (se pkt. 5.2), eller hos pasienter som samtidig bruker legemidler med interaksjonspotensiale med fluoksetin (se pkt. 4.5).

Abstinenssymptomer observert ved seponering av fluoksetin

Unngå brå seponering. Når behandlingen med fluoksetin skal avsluttes, må dosen gradvis reduseres over en periode på minst én til to uker. Dette er for å redusere risikoen for abstinensreaksjoner (se pkt. 4.4 og 4.8). Hvis det oppstår uutholdelige symptomer etter en dosereduksjon eller etter at behandlingen er avsluttet, kan det vurderes å gjenoppta den tidligere foreskrevne dosen. Deretter kan legen fortsette å redusere dosen, men mer gradvis.

Administrasjonsmåte

Oral bruk

Tabletten svelges hel sammen med rikelig med drikke, til måltid eller utenom måltid. Tabletten kan

også løses opp i et glass vann, som må drikkes helt opp. Fluoksetin kan administreres som enkeltdose eller delte doser, under eller mellom måltider.

Etter seponering blir virkestoffene i kroppen i noen uker. Dette bør det tas hensyn til når behandling initieres eller stanses.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Fluoksetin er kontraindisert i kombinasjon med irreversible, ikke-selektive monoaminoksidasehemmere (f.eks. iproniazid) (se pkt. 4.4 og 4.5).

Fluoksetin er kontraindisert i kombinasjon med metoprolol, brukt til hjertesvikt (se pkt. 4.5).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Pediatrisk populasjon – Barn og unge under 18 år

Selvmondsrelatert atferd (selvmordsforsøk og selvmordstanker) og fiendtlighet (hovedsakelig aggresjon, opposisjonell atferd og sinne) ble i kliniske utprøvinger hyppigere observert blant barn og unge som fikk behandling med antidepressiva, sammenlignet med de som fikk placebo. Fluoksetin skal kun brukes av barn og unge mellom 8 og 18 år til behandling av moderat til alvorlig depresjon, og skal ikke brukes ved andre indikasjoner. Hvis man likevel velger behandling med Fluoxetin Sandoz, på grunn av klinisk behov, skal pasienten overvåkes nøye for selvmordsrelaterte symptomer. Videre foreligger det kun begrenset informasjon og utilstrekkelige sikkerhetsdata når det gjelder langvarig bruk hos barn og unge, blant annet innvirkning på vekst, seksuell modning og kognitiv, emosjonell og sosial utvikling (se pkt. 5.3).

I en 19-ukers klinisk studie ble det observert en redusert høyde- og vektøkning hos barn og unge som ble behandlet med fluoksetin (se pkt. 5.1). Det er ikke kjent om det er en effekt på utvikling av normal voksent høyde. Muligheten for en forsinkelse av puberteten kan ikke utelukkes (se pkt. 5.3 og 4.8). Vekst og pubertal utvikling (høyde, vekt og TANNER-stadier) må derfor overvåkes under og etter behandling med fluoksetin. Hvis det vises tendens til forsinkelse, bør henvisning til barnespesialist vurderes.

Barnestudier viste hyppige forekomster av mani og hypomani (se pkt. 4.8). Det anbefales derfor regelmessig overvåking for å fange opp forekomster av mani/hypomani. Fluoksetin må seponeres hos pasienter som går inn i en manisk fase.

Det er viktig at de som foreskriver legemidlet, diskuterer risikoene og fordelene ved behandlingen nøye med barnet/ungdommen og/eller foreldrene.

Seksuell dysfunksjon

Selektive serotoninreopptakshemmere (SSRIer)/serotonin- og noradrenalinreopptakshemmere (SNRIer) kan forårsake symptomer på seksuell dysfunksjon (se pkt. 4.8). Det er rapportert om langvarig seksuell dysfunksjon der symptomene har fortsatt etter seponering av SSRIer/SNRIer.

Selv mord/suicidale tanker eller klinisk forverring

Depresjon er assosiert med økt risiko for suicidale tanker, selvskading og selvmord (selvmordsrelaterte hendelser). Risikoen består inntil signifikant remisjon inntreffer. Ettersom bedring kanskje ikke inntreffer i løpet av de første ukene eller etter flere uker med behandling, skal pasienten overvåkes nøye inntil bedring inntreffer. Klinisk erfaring tilsier at risikoen for selvmord kan øke i de tidlige stadiene av bedring.

Fluoksetin forskrives også for andre tilstander som kan assosieres med økt risiko for selvmordsrelaterte hendelser. Det kan i tillegg være vanlig å ha disse tilstandene samtidig med depressiv lidelse. De samme forholdsregler som gjelder ved behandling av pasienter med depressive lidelser gjelder også ved behandling av andre psykiatriske lidelser.

Det er kjent at hos pasienter med en historie med selvmordsrelaterte hendelser og hos de som har forestillinger om hendelsesforløpet ved selvmord før behandlingsstart, er risikoen høyere for at suicidale tanker eller selvmordsforsøk inntreffer. Disse pasientene bør få nøye oppfølging under behandling. En meta-analyse av placebokontrollerte kliniske studier hos voksne pasienter med psykiatriske lidelser, viste en økt risiko for suicidal atferd for pasienter yngre enn 25 år ved behandling med antidepressiva, sammenlignet med placebo.

Behandlingen av pasienter, særlig de med høy risiko, bør ledsages av nøye oppfølging, spesielt tidlig i behandlingen og ved doseendringer. Pasienter (og pårørende) bør oppfordres til å være oppmerksomme på klinisk forverring, selvmordsrelatert atferd eller selvmordstanker, samt uvanlige endringer i oppførsel, og til å kontakte medisinsk hjelp omgående dersom disse symptomene oppstår.

Kardiovaskulære effekter

Tilfeller av forlenget QT-intervall og ventrikulær arytmi inkludert torsades de pointes er rapportert i perioden etter markedsføring (se pkt. 4.5, 4.8 og 4.9).

Fluoksetin bør brukes med forsiktighet hos pasienter med tilstander som medfødt langt QT-syndrom, en familieanamnese med QT-forlengelse, andre kliniske tilstander som predisponerer for arytmier (f.eks. hypokalemi, hypomagnesemi, bradykardi, akutt hjerteinfarkt eller ubehandlet hjertesvikt) eller økt eksponering for fluoksetin (f.eks. nedsatt leverfunksjon), eller samtidig bruk av legemidler kjent for å indusere QT-forlengelse og/eller «torsade de pointes» (se pkt. 4.5).

Hvis pasienter med stabil hjertesykdom behandles, bør EKG-undersøkelse vurderes før behandlingen startes.

Hvis tegn på hjertearytmi oppstår under behandlingen med fluoksetin, bør behandlingen seponeres og EKG utføres.

Irreversible, ikke-selektive monoaminoksidasehemmere (f.eks. iproniazid)

Noen tilfeller av alvorlige og noen fatale reaksjoner er rapportert hos pasienter som behandles med et SSRI i kombinasjon med en irreversibel, ikke-selektiv monoaminoksidasehemmer (MAOI).

Disse reaksjonene ligner serotonergt syndrom (som kan forveksles med, eller diagnostiseres som malignt nevroleptikasyndrom). Pasienter med slike reaksjoner kan ha nytte av cyproheptadin eller dantrolen. Symptomer på legemiddelinteraksjon med en MAO-hemmer omfatter: hypertermi, rigiditet, myoklonus, autonom ustabilitet (kan være forbundet med raske svingninger i vitale verdier), endring av mental tilstand som forvirring, irritabilitet og ekstrem agitasjon som kan føre til delirium og koma.

Fluoksetin er derfor kontraindisert i kombinasjon med irreversible, ikke-selektive MAO-hemmere (se pkt. 4.3). På grunn av 2 ukers effektvarighet av sistnevnte MAO-hemmer bør behandling med fluoksetin ikke startes tidligere enn 2 uker etter seponering av en irreversibel, ikke-selektiv MAO-hemmer. Tilsvarende bør det gå minst 5 uker fra seponering av fluoksetin til behandlingsstart med en irreversibel, ikke-selektiv MAO-hemmer.

Serotonergt syndrom eller malignt nevroleptikasyndrom-lignende hendelser

Utvikling av serotonergt syndrom eller malignt nevroleptikasyndrom-lignende tilfeller er i sjeldne tilfeller rapportert i forbindelse med fluoksetinbehandling. Dette har særlig oppstått ved samtidig behandling med andre serotonerge legemidler (f.eks. L-tryptofan og buprenorfin) og/eller nevroleptika (se pkt. 4.5). Disse syndromene kan føre til potensielt livstruende situasjoner, og behandling med fluoksetin bør derfor seponeres dersom slike tilstander (karakterisert ved en samling symptomer som hypertermi, rigiditet, myoklonus, autonom ustabilitet (kan være forbundet med raske svingninger i

vitale verdier), endring i mental status som forvirring, irritabilitet og ekstrem agitasjon som progredierer til delirium og koma) oppstår, og adekvat symptomatisk behandling igangsettes.

Mani

Antidepressiva bør brukes med varsomhet hos pasienter som tidligere har hatt episoder med mani/hypomani.

Som med alle antidepressiva bør fluoksetin seponeres hos alle pasienter som går inn i en manisk fase.

Blødninger

Det er rapportert om blødninger i huden som ekkymose og purpura ved SSRI-behandling. Ekkymose er rapportert som en uvanlig bivirkning med fluoksetin. Andre blødningsmanifestasjoner (f.eks. gynekologiske blødninger, gastrointestinale blødninger og andre blødninger i hud eller slimhinner) er sjeldent rapportert. Forsiktighet tilrådes hos pasienter som får SSRI-behandling, spesielt om de samtidig tar orale antikoagulantia, legemidler med kjent effekt på platefunksjon (f.eks. atypiske antipsykotika som klozapin, fentiaziner, de fleste TCAs, acetylsalisylsyre, NSAIDs) eller andre legemidler som kan øke blødningsrisikoen, samt pasienter med kjente blødningsforstyrrelser (se pkt. 4.5).

SSRIer/SNRIer kan øke risikoen for postpartumblødning (se punkter 4.6, 4.8).

Kramper

Det foreligger en potensiell risiko for kramper ved behandling med antidepressive legemidler. Som ved andre antidepressiva bør fluoksetin introduseres med forsiktighet hos pasienter som tidligere har hatt krampeanfall. Behandlingen bør seponeres hos pasienter som utvikler kramper, eller der hvor frekvensen av kramper øker. Fluoksetin bør unngås hos pasienter med ustabil lidelse med kramper/epilepsi og pasienter med kontrollert epilepsi bør overvåkes nøye (se pkt. 4.5).

Elektrosjokkbehandling (ECT)

Det er i sjeldne tilfeller rapportert om forlenget krampetid hos pasienter som får fluoksetin og ECT-behandling, og forsiktighet tilrådes.

Tamoksifen

Fluoksetin, en potent hemmer av CYP2D6, kan føre til redusert konsentrasjon av endoksifen, en av de viktigste aktive metabolittene til tamoksifen.

Det er derfor anbefalt å unngå bruk av fluoksetin under behandling med tamoksifen (se pkt. 4.5).

Akatisi/psykomotorisk rastløshet

Bruk av fluoksetin har blitt assosiert med utvikling av akatisi, karakterisert ved en subjektiv ubehagelig og plagsom rastløshet og behov for å bevege seg ofte akkompagnert av manglende evne til å sitte eller stå stille. Dette inntreffer mest sannsynlig i løpet av de første ukene etter påbegynt behandling. Det kan være ugunstig å øke dosen hos pasienter som utvikler disse symptomene.

Diabetes

Hos diabetikere er det sett endret glykemisk kontroll ved SSRI-behandling. Hypoglykemi er observert ved fluoksetinbehandling og hyperglykemi er observert ved seponering av fluoksetin. Det kan være nødvendig å justere doseringen av insulin og/eller orale antidiabetika.

Lever/nyrefunksjon

Fluoksetin metaboliseres hovedsakelig i lever og utskilles via nyrene. En lavere dose, f.eks. dosering annenhver dag anbefales hos pasienter med signifikant nedsatt leverfunksjon. Fluoksetin gitt 20 mg/dag i 2 måneder forårsaket ingen forskjell i plasmanivåer av fluoksetin eller norfluoksetin når dialysetrengende pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (GFR < 10 ml/min) ble sammenlignet med friske med normal nyrefunksjon.

Utslett og allergiske reaksjoner

Utslett, anafylaktoide reaksjoner og progressive systemiske reaksjoner, i enkelte tilfeller av alvorlig

grad (som involverer hud, nyrer, lever eller lunge), har blitt rapportert. Ved forekomst av utslett eller andre allergiske reaksjoner som det ikke kan identifiseres en alternativ etiologi for, skal fluoksetin seponeres.

Vekttap

Vekttap kan forekomme hos pasienter som tar fluoksetin, men vekttapet er vanligvis høyest for de med høyest utgangsvekt og lavest for de med lavest utgangsvekt.

Abstinenssymptomer observert ved seponering av SSRI

Abstinenssymptomer ved behandlingsavslutning er vanlig, spesielt ved brå seponering (se pkt. 4.8). I kliniske studier ble det observert bivirkninger ved seponering av behandlingen hos ca. 60 % av pasientene både i fluoksetin- og placebogruppene. Av disse bivirkningsforekomstene var 17 % i fluoksetingruppen og 12 % i placebogruppen av alvorlig art.

Risikoen for bivirkninger kan være avhengig av en rekke faktorer, blant annet behandlingens varighet og dosering samt dosereduksjonens hastighet. Svimmelhet, sanseforstyrrelser (inkludert parestesi), søvnforstyrrelser (inkludert søvnløshet og intense drømmer), asteni, opphisselse eller angst, kvalme og/eller oppkast, tremor og hodepine er de vanligste rapporterte reaksjonene. Disse symptomene er vanligvis milde til moderate, men hos enkelte pasienter kan de ha høy intensitetgrad. De forekommer vanligvis innen de første par dagene etter at behandlingen er avsluttet. Disse symptomene er vanligvis selvbegrensende og forsvinner innen to uker, men hos enkelte pasienter kan de vare lenger (2–3 måneder eller mer). Når behandlingen skal avsluttes, anbefales det derfor at fluoksetininntaket fases gradvis ut over en periode på minst én til to uker, i henhold til pasientens behov (se Abstinenssymptomer observert ved seponering av fluoksetin, pkt. 4.2).

Mydriasis:

Mydriasis har blitt rapportert i tilknytning til fluoksetinbruk. Forsiktighet bør derfor utvises når fluoksetin forskrives til pasienter med forhøyet intraokulært trykk eller til de med risiko for akutt trangvinkelglaukom.

Fluoxetin Sandoz 20 mg inneholder laktose, glukose, natrium og benzylalkohol

Dette legemidlet inneholder laktose og glukose. Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktose-malabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver dispergerbar tablett, og er så godt som “natriumfritt”.

Dette legemidlet inneholder 27 mikrogram benzylalkohol i hver dispergerbar tablett. Benzylalkohol kan forårsake allergiske reaksjoner. Større mengder må kun gis dersom strengt nødvendig. Det må utvises forsiktighet ved bruk av større volum, spesielt hos pasienter med nedsatt lever- og nyrefunksjon og gravide og kvinner som ammer på grunn av risikoen for opphopning og toksisitet (metabolsk acidose).

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Halveringstid: Det bør tas hensyn til den lange halveringstiden til både fluoksetin og norfluoksetin (se pkt. 5.2) ved vurdering av farmakodynamisk eller farmakokinetisk interaksjon med andre legemidler (f.eks. ved bytte fra fluoksetin til andre antidepressiva).

Kontraindiserte kombinasjoner

Irreversible, ikke-selektive monoaminoksidasehemmere (f.eks. iproniazid):

Noen tilfeller av alvorlige og iblant dødelige reaksjoner er rapportert hos pasienter som har fått SSRI i kombinasjon med en irreversibel, ikke-selektiv monoaminoksidasehemmer (MAO-hemmer).

Disse tilfellene oppviste symptomer som minner om serotonergt syndrom (som kan ligne på og diagnostiseres som nevroleptisk malignt syndrom). Cyproheptadin eller dantrolen kan være fordelaktig

for pasienter med slike reaksjoner. Symptomer på en legemiddelinteraksjon med en MAO-hemmer omfatter: hypertermi, rigiditet, myoklonus, autonom ustabilitet (kan være forbundet med raske svingninger i vitale verdier), endring i mental status som omfatter forvirring, irritabilitet og ekstrem uro som kan utvikle seg til delirium og koma.

Fluoksetin er derfor kontraindisert i kombinasjon med en irreversibel, ikke-selektiv MAO-hemmer (se pkt. 4.3). På grunn av effekten av sistnevnte som varer i 2 uker, skal behandling med fluoksetin bare startes opp 2 uker etter seponering av en irreversibel, ikke-selektiv MAO-hemmer.

Likeledes skal det gå minst fem uker etter avsluttet fluoksetinbehandling før det startes behandling med en irreversibel, ikke-selektiv MAO-hemmer.

Metoprolol brukt ved hjertesvikt:

Risikoen for bivirkninger av metoprolol, inkludert alvorlig bradykardi, kan være økt på grunn av en hemming av metabolismen, forårsaket av fluoksetin (se pkt. 4.3).

Ikke-anbefalte kombinasjoner

Tamoksifen:

Farmakokinetiske interaksjoner mellom CYP2D6-hemmere og tamoksifen som viser en reduksjon i plasmanivået til endoksifen, en av de mer aktive metabolittene til tamoksifen, på 65-75 % har blitt rapportert i litteraturen. Redusert effekt av tamoksifen har blitt rapportert i noen studier ved samtidig bruk av enkelte SSRI-antidepressiva. Siden en redusert effekt av tamoksifen ikke kan utelukkes, anbefales det å unngå samtidig bruk av potente CYP2D6-hemmere (inklusive fluoksetin) (se pkt. 4.4).

Alkohol:

Formelle tester viste ikke økt alkoholnivå i blodet eller forsterkede effekter av alkohol ved bruk av fluoksetin. Kombinasjon av SSRI og alkohol anbefales imidlertid ikke.

MAO-A-hemmere inkludert linezolid og metyltinioniumklorid (metylenblått):

Risikoen for serotonergt syndrom, inkludert diare, takykardi, svetting, tremor, forvirring eller koma. Hvis samtidig bruk av disse virkestoffene med fluoksetin ikke kan unngås, skal det gjøres en nøye klinisk overvåking, og midlene som gis samtidig skal initieres ved laveste anbefalte doser (se pkt. 4.4).

Mekvitazin:

Risikoen for bivirkninger av mekvitazin (som f.eks. QT-forlengelse) kan være økt på grunn av en hemming av metabolismen, forårsaket av fluoksetin.

Kombinasjoner som krever forsiktighet

Fenytoin: Det er sett endringer i serumnivåene ved kombinasjon med fluoksetin. Enkelte tilfeller er manifestert som toksiske. Det bør tas hensyn når det gjelder konservativ titrering av legemidlet som gis samtidig, samt overvåking av klinisk status.

Serotonerge legemidler (f.eks. litium, tramadol, buprenorfin, triptaner, tryptofan, selegilin (MAO-B-hemmer), johannesurt (Hypericum perforatum)): Det er rapportert mildt serotonergt syndrom når serotoninreopptakshemmere ble gitt sammen med legemidler som også hadde en serotonerg effekt. Derfor skal samtidig bruk av fluoksetin sammen med disse legemidlene foretas med forsiktighet, med nøyere og hyppigere klinisk overvåking (se pkt. 4.4).

Forlenget QT-intervall: Det er ikke utført farmakokinetiske eller farmakodynamiske studier på fluoksetin og andre legemidler som forlenger QT-intervallet. En additiv effekt av fluoksetin og disse legemidlene kan ikke utelukkes. Det skal derfor utvises forsiktighet ved koadministrasjon av fluoksetin med legemidler som forlenger QT-intervallet slik som klasse IA og III antiarytmika, antipsykotika (f.eks. fentiazinderivater, pimozid, haloperidol), tricykliske antidepressiva, enkelte antibiotika (f.eks. sparfloksacin, moksifloksacin, erytromycin IV, pentamidin), antimalariamidler spesielt halofantrin og

visse antihistaminer (astemizol, mizolastin) bør brukes med forsiktighet (se pkt. 4.4, 4.8 og 4.9).

Legemidler som påvirker hemostasen (orale antikoagulantia (alle virkemekanismer), platehemmere, inkludert acetylsalisylsyre og NSAID):

Risiko for økt blødning. Klinisk overvåking og hyppigere overvåking av INR med orale antikoagulantia bør foretas. Det kan være passende med dosejustering under behandling med fluoksetin og etter avsluttet behandling (se pkt. 4.4 og 4.8).

Cyproheptadin:

Det er enkelte kasusrapporter om redusert antidepressiv aktivitet hos fluoksetin når det brukes i kombinasjon med cyproheptadin.

Legemidler som induserer hyponatremi:

Hyponatremi er en bivirkning av fluoksetin. Bruk sammen med andre midler som er forbundet med hyponatremi (f.eks. diuretika, desmopressin, karbamazepin og okskarbazepin) kan medføre økt risiko (se pkt. 4.8).

Legemidler som senker krampeterskelen:

Kramper er en bivirkning av fluoksetin. Bruk sammen med andre midler som kan senke krampeterskelen (f.eks. TCA-er, andre SSRI-er, fenotiaziner, butyrofenoner, meflokin, klorokin, bupropion, tramadol) kan medføre økt risiko.

Andre legemidler som metaboliseres av CYP2D6:

Fluoksetin er en sterk hemmer av CYP2D6-enzymet, derfor kan samtidig behandling med andre legemidler som også metaboliseres av dette enzymsystemet føre til legemiddelinteraksjoner, særlig de som har et smalt terapeutisk vindu (som f.eks. flekainid, propafenon og nebivolol) og de som titreres, men også med atomoksetin, karbamazepin, trisykliske antidepressiva og risperidon. De bør også startes opp eller justeres til nedre del av doseområdene deres. Dette kan også gjelde hvis fluoksetin er inntatt i de 5 foregående ukene.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Dette legemidlet inneholder benzylalkohol (se pkt. 4.4).

Graviditet

Noen epidemiologiske studier har vist en økt risiko for kardiovaskulære misdannelser i forbindelse med bruk av fluoksetin i første trimester. Mekanismen er ukjent. Dataene anslår at risikoen for å få barn med kardiovaskulær defekt som følge av at mor har brukt fluoksetin, er omtrent 2/100, sammenlignet med en forventet forekomst av slike defekter på rundt 1/100 i befolkningen generelt.

Epidemiologiske data har antydnet at bruk av SSRI-er under graviditet, særlig sent i graviditeten, kan øke risikoen for vedvarende pulmonal hypertensjon hos den nyfødte (PPHN). Observert risiko var omtrent 5 tilfeller per 1000 graviditeter. I befolkningen generelt er forekomsten av PPHN 1–2 tilfeller per 1000 graviditeter.

Fluoksetin bør ikke brukes under graviditet med mindre den kliniske tilstanden til kvinnen krever behandling med fluoksetin og hvis fordelen av behandlingen oppveier den potensielle risikoen for fosteret. Brå seponering av behandlingen bør unngås under graviditet (se pkt. 4.2). Dersom fluoksetin brukes under graviditet, skal det utvises forsiktighet, særlig sent i svangerskapet eller rett før fødselen da noen andre effekter er rapportert hos nyfødte: irritabilitet, tremor, hypotoni, vedvarende gråting, vanskeligheter med å suge eller sove. Disse symptomene kan tyde på enten serotonerge effekter eller abstinenssyndrom. Tiden før symptomene oppstår og varigheten kan ha sammenheng med halveringstiden for fluoksetin (4–6 dager) og den aktive metabolitten norfluoksetin (4–16 dager).

Observasjonsdata indikerer en økt risiko (mindre enn doblet) for postpartumblødning ved eksponering

for SSRI/SNRI den siste måneden før fødsel (se punkter 4.4, 4.8).

Amming

Det er kjent at fluoksetin og metabolitten norfluoksetin utskilles i morsmelk. Bivirkninger er rapportert hos spedbarn som ammes. Hvis behandling med fluoksetin er vurdert som nødvendig, bør det vurderes å avslutte ammingen. Hvis ammingen fortsettes, bør imidlertid laveste effektive dose av fluoksetin foreskrives.

Fertilitet

Data fra dyr har vist at fluoksetin kan påvirke sædkvaliteten (se pkt. 5.3). Hos mennesker er det rapportert tilfeller med noen SSRI-er der effekten på sædkvaliteten er reversibel. Så langt er det ikke sett effekter på fertilitet hos mennesker.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Fluoksetin har ingen eller ubetydelig innvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Selv om fluoksetin har vist seg ikke å påvirke de psykomotoriske ferdighetene hos friske frivillige, kan alle psykoaktive legemidler nedsette vurderingsevne eller ferdigheter. Pasientene bør rådes til å unngå å kjøre bil eller betjene farlige maskiner til de er rimelig sikker på at yteevnen ikke påvirkes.

4.8 Bivirkninger

(a) Oppsummering av sikkerhetsprofilen

De vanligst rapporterte bivirkningene hos pasienter behandlet med fluoksetin var hodepine, kvalme, insomni, fatigue og diaré.

Bivirkningene kan bli redusert i intensitet og hyppighet ved fortsatt behandling, og fører generelt ikke til seponering av behandlingen.

(b) Tabell over bivirkninger

Tabellen nedenfor angir bivirkninger av fluoksetinbehandling som er observert hos voksne og pediatriske populasjoner.

Noen av bivirkningene er felles med andre SSRI-legemidler.

Følgende hyppighet har blitt beregnet fra kliniske studier hos voksne (n = 9297) og fra spontanrapportering.

Frekvensestimater:

Svært vanlige ($\geq 1/10$)
Vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)
Mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$)
Sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$)
Ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data)

Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Ikke kjent
<i>Sykdommer i blod og lymfatiske organer</i>				
			Trombocytopeni Nøytropeni Leukopeni	
<i>Forstyrrelser i immunsystemet</i>				

			Anafylaktisk reaksjon Serumsyke	
<i>Endokrine sykdommer</i>				
			Utilstrekkelig utskillelse av antidiuretisk hormon	
<i>Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer</i>				
	Nedsatt matlyst ¹		Hyponatremi	
<i>Psykiatriske lidelser</i>				
Søvnløshet ²	Angst Nervøsitet Rastløshet Spenning Nedsatt libido ³ Søvnforstyrrelser Uvanlige drømmer ⁴	Depersonalisering Forhøyet stemning Euforisk stemning Uvanlige tanker Uvanlig orgasme ⁵ Bruksisme Selvmordstanker og - oppførsel ⁶	Hypomani Mani Hallusinasjoner Agitasjon Angstanfall Forvirring Dysphemi Aggresjon	
<i>Nevrologiske sykdommer</i>				
Hodepine	Oppmerksomhetsforstyrrelse Svimmelhet Smaksforstyrrelser Letargi Somnolens ⁷ Tremor	Psykomotorisk hyperaktivitet Dyskinesi Ataksi Balanseforstyrrelser Myoklonus Svekket hukommelse	Kramper Akatisi Buccoglossalt syndrom Serotonergt syndrom	
<i>Øyesykdommer</i>				
	Tåkesyn	Mydriasis		
<i>Sykdommer i øre og labyrint</i>				
		Tinnitus		
<i>Hjertesykdommer</i>				
	Palpitasjoner QT-forlengelse ved EKG (QTcF $\geq$ 450 msek) ⁸		Ventrikulær arytmi, inkludert Torsades de Pointes	
<i>Karsykdommer</i>				
	Flushing ⁹	Hypotensjon	Vaskulitt Vasodilatasjon	
<i>Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum</i>				
	Gjesping	Dyspné Epistakse	Faryngitt Lungereaksjoner (inflammasjons- prosesser av varierende histopatologi og/eller fibrose) ¹⁰	
<i>Gastrointestinale sykdommer</i>				
Diaré Kvalme	Oppkast Dyspepsi Munntørhet	Dysfagi Gastrointestinal blødning ¹¹	Smerter i øsofagus	
<i>Sykdommer i lever og galleveier</i>				
			Idiosynkratisk hepatitt	
<i>Hud- og underhudssykdommer</i>				
	Utslett ¹² Urtikaria Kløe Hyperhidrose	Alopesi Økt tendens til blåmerker Kaldsvette	Angioødem Ekkymose Fotosensitivitetsreaksjon Purpura Erythema multiforme	

			Stevens-Johnson-syndrom Toksisk epidermal nekrolyse (Lyells syndrom)	
<i>Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett</i>				
	Artralgi	Muskelrykninger	Myalgi	
<i>Sykdommer i nyre og urinveier</i>				
	Hyppig vannlating ¹³	Dysuri	Urinretensjon Sykelig trang til vannlating	
<i>Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer</i>				
	Gynekologisk blødning ¹⁴ Erekttil dysfunksjon Ejakulasjonsforstyrrelse ¹⁵	Seksuell dysfunksjon	Galaktoré Hyperprolaktinemi Priapisme	Postpartum-blødning ¹⁷
<i>Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet</i>				
Fatigue ¹⁶	Føle seg nervøs Frysninger	Sykdomsfølelse Føle seg unormal Kuldefølelse Varmefølelse	Blødninger i slimhinner	
<i>Undersøkelser</i>				
	Vekttap	Forhøyede transaminaser Forhøyet gammaglutamyltransferase		

- 1 Inkluderer anoreksi.
- 2 Inkluderer oppvåkning tidlig om morgenen, initial insomnia (innsovningsproblemer), middle insomnia (oppvåkninger om natten).
- 3 Inkluderer tap av libido.
- 4 Inkluderer mareritt.
- 5 Inkluderer anorgasmi.
- 6 Inkluderer utført selvmord, suicidal depresjon, tilsiktet selvskading, tanker om selvskading, suicidal atferd, suicidal tanker, selvmordsforsøk, morbid tanker, selvskadende atferd. Disse symptomene kan skyldes underliggende sykdom.
- 7 Inkluderer hypersomni, sedasjon.
- 8 Basert på EKG-målinger i kliniske studier.
- 9 Inkluderer hetetokter.
- 10 Inkluderer atelektese, interstitiell lungesykdom, pneumonitt.
- 11 Inkluderer hyppigst tannkjøttblødning, hematemese, hematochezia, rektalblødning, blodig diaré, melena og blødning fra magesår.
- 12 Inkluderer erytem, eksfoliativt utslett, varmeutslett, utslett, erytematøst utslett, follikulært utslett, generalisert utslett, makulært utslett, makulært papulært utslett, morbilliformt utslett, papulært utslett, pruritisks utslett, vesikulært utslett, erytematøst navlestrengutslett.
- 13 Inkluderer pollakiuri.
- 14 Inkluderer livmorhalsblødning, livmorforstyrrelser, livmorblødning, genitalblødning, menometroragi, menoragi, metroragi, polymenorré, postmenopausal blødning, vaginalblødning.
- 15 Inkluderer ejakulasjonssvikt, nedsatt ejakulasjonsevne, for tidlig ejakulasjon, forsinket ejakulasjon, retrograd ejakulasjon.
- 16 Inkluderer asteni.
- 17 Denne bivirkningen har blitt rapportert for den terapeutiske klassen SSRIer/SNRIer (se punkter

4.4, 4.6).

(c) Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Selv mord/selv mordstanker eller klinisk forverring: Tilfeller av selvmordstanker og selvmordsrelatert atferd har blitt rapportert i forbindelse med fluoksetinbehandling eller like etter behandlingsstopp (se pkt. 4.4).

Benfrakturer:

Epidemiologiske studier, i hovedsak utført med pasienter over 50 år, viser en økt risiko for benbrudd hos pasienter som bruker SSRI-er og TCA-er. Mekanismen som fører til denne risikoen, er ukjent.

Abstinenssymptomer observert ved seponering av fluoksetin:

Seponering av fluoksetin forårsaker ofte abstinenssymptomer. Svimmelhet, sanseforstyrrelser (inkludert parestesi), søvnforstyrrelser (inkludert søvnløshet og intense drømmer), asteni, opphisselse eller angst, kvalme og/eller oppkast, tremor og hodepine er de vanligste rapporterte reaksjonene. Disse symptomene er vanligvis milde til moderate og selvbegrensende, men hos enkelte pasienter kan de være alvorlige og/eller mer langvarige (se pkt.4.4). Når fluoksetinbehandlingen ikke lenger er påkrevd, anbefales det derfor at dosen fases gradvis ut (se pkt. 4.2 og 4.4).

(d) Pediatrisk populasjon (se pkt. 4.4 og 5.1)

Bivirkninger som er spesifikt observert eller med en annen frekvens i denne populasjonen er beskrevet nedenfor. Hyppigheter for disse hendelsene er basert på eksponeringer i kliniske studier (n = 610).

I kliniske barnestudier ble selvmordsrelatert adferd (selvmordsforsøk og suicidale tanker), fiendtlighet (hendelsene som ble rapportert var: sinne, irritabilitet, aggresjon, uro, aktiveringssyndrom), maniske reaksjoner, inkludert mani og hypomani (ingen tidligere episoder var rapportert hos disse pasientene) og epistakse hyppig rapportert og ble hyppigere sett hos barn og unge som ble behandlet med antidepressiva, sammenlignet med personer som ble behandlet med placebo.

Isolerte tilfeller av vekstretardasjon er rapportert fra klinisk bruk (se også pkt. 5.1).

I kliniske barnestudier er fluoksetinbehandling assosiert med en reduksjon i nivåene av alkalisk fosfatase.

Isolerte tilfeller av bivirkninger som potensielt indikerer forsinket seksuell modning eller seksuell dysfunksjon, har blitt rapportert fra klinisk bruk hos barn og unge (se også pkt. 5.3).

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Symptomer

Tilfeller av overdosering med fluoksetin alene har vanligvis et mildt forløp. Symptomene på overdose har vært kvalme, oppkast, kramper, kardiovaskulær dysfunksjon fra asymptomatisk arytmi (inkludert nodal rytme og ventrikulære arytmier) eller EKG-forandringer som indikerer QTc-forlengelse til hjertestans (inkludert svært sjeldne tilfeller av Torsades de Pointes), nedsatt lungefunksjon og tegn på endret CNS-status, fra opphisselse til koma. Dødsfall som kan tilskrives overdoser med fluoksetin alene, er ekstremt sjeldne.

Behandling

Overvåkning av hjerte og allmenntilstand anbefales, sammen med generell symptomatisk og støttende behandling. Noe spesifikt antidot er ikke kjent.

Forsert diurese, dialyse, hemoperfusjon og transfusjon har sannsynligvis ingen effekt. Aktivt kull, som kan brukes med sorbitol, kan være like effektivt som eller mer effektivt enn oppkast eller skylling. Ved behandling av overdose bør man alltid ta i betraktning at flere legemidler kan være involvert. Tett observasjon over lengre tid kan være nødvendig hos pasienter som har tatt store mengder trisykliske antidepressiva hvis de også tar eller nylig har tatt fluoksetin.

5 FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: selektive serotoninreopptakshemmere. ATC-kode: N06AB03

Virkningsmekanisme

Fluoksetin er en selektiv hemmer av serotoninreopptaket, og dette utgjør sannsynligvis virkningsmekanismen. Fluoksetin har praktisk talt ingen affinitet til andre reseptorer som α_1 -, α_2 - og beta-adrenerge, serotonerge, dopaminerge, histaminerge₁, muskarine og GABA-reseptorer.

Klinisk effekt og sikkerhet

Alvorlige depressive episoder: Det er utført kliniske undersøkelser hos pasienter med alvorlige depressive episoder, der fluoksetin er sammenlignet med placebo og aktive kontroller. Fluoksetin har vist signifikant bedre effekt enn placebo målt ved Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D). Fluoksetin viste i disse studiene en signifikant høyere klinisk respons (definert ved 50 % reduksjon i HAM-D-score) og remisjon sammenlignet med placebo.

Doserespons: Studiene der pasienter med alvorlig depresjon fikk faste doser, viser en flat doseresponskurve, noe som ikke gir noen indikasjon på effektivitetsfordeler ved bruk av høyere doser enn anbefalt. Klinisk erfaring viser imidlertid at opptitrering kan være fordelaktig for enkelte pasienter.

Tvangslidelser: I korttidsundersøkelser (mindre enn 24 uker) viste fluoksetin signifikant bedre effekt enn placebo. Terapeutisk effekt kunne ses ved 20 mg/dag, men høyere doser (40 eller 60 mg/dag) viste bedre responsrate. Langtidsstudier (tre korttidsstudier med forlengelse og en studie vedrørende forebygging av tilbakefall) har ikke vist effekt.

Bulimia nervosa: I korttidsundersøkelser (mindre enn 16 uker) hos hjemmeboende pasienter som oppfylte DSM-III-R-kriteriene for bulimia nervosa, viste fluoksetin 60 mg/dag seg å være signifikant mer effektiv enn placebo for å redusere overspising, oppkast og fremkalling av brekninger. Det kan imidlertid ikke trekkes slutninger om langtidseffekter.

Premenstruell dysforisk lidelse: To placebokontrollerte studier ble utført hos pasienter med PMDD (premenstruell dysforisk disorder), som oppfylte diagnosekriteriene i henhold til DSM-IV. Inkluderte pasienter hadde symptomer av tilstrekkelig alvorlighetsgrad til at de hemmet sosial og arbeidsmessig funksjon samt relasjonen til andre mennesker. Pasienter som tok perorale antikonseptiva, ble ekskludert. I den første studien med en kontinuerlig dose på 20 mg daglig i seks sykluser, ble det vist effekt i den primære effektparameteren (irritabilitet, angst og dysfori). I den andre studien, med intermittent lutealfasedosering (20 mg daglig i 14 dager) i tre sykluser, ble det vist forbedring i den primære effektparameteren målt ut fra en pasientbesvart skala (Daily Record of Severity of Problems, DRSP). Definitive konklusjoner om effekt og varighet av behandlingen kan likevel ikke trekkes fra disse studiene.

Pediatrisk populasjon

Alvorlige depressive episoder:

Det har blitt utført kliniske studier av barn og unge over åtte år (fluoksetin kontra placebo). To pivotale korttidsstudier viser at fluoksetin, med en dosering på 20 mg, er betydelig mer effektivt enn placebo, målt ved reduksjonen av CDRS-R-totalskåren (Childhood Depression Rating Scale-Revised) og CGI-I-skåren (Clinical Global Impression of Improvement). I begge studiene overholdt pasientene kriteriene for moderat til alvorlig MDD (DSM-III eller DSM-IV) i tre ulike evalueringer av praktiserende barnepsykiatere. Effekten av fluoksetinstudiene kan være avhengig av at det tas med en spesielt utvalgt pasientgruppe (en som består av pasienter som ikke er spontant kurert i løpet av en periode på 3–5 uker og som har en depresjon som vedvarer til tross for betydelig oppfølging). Det finnes kun begrensede data for sikkerhet og effekt utover ni uker. Effekten av fluoksetin var generelt sett beskjeden.

Responsrater (det primære endepunktet, definert som en 30 % reduksjon i CDRS-R-skåren) viste en statistisk signifikant forskjell i en av de to studiene (58 % for fluoksetin kontra 32 % for placebo, $P = 0,013$, og 65 % for fluoksetin kontra 54 % for placebo, $P = 0,093$). I disse to studiene var de gjennomsnittlige absolutte forskjellene i CDRS-R fra baseline til endepunkt 20 for fluoksetin kontra 11 for placebo, $P = 0,002$, og 22 for fluoksetin kontra 15 for placebo, $P < 0,001$.

Effekt på vekst, se pkt. 4.4 og 4.8:

Nitten ukers behandling viste at pediatriske forsøkspersoner som ble behandlet med fluoksetin hadde gjennomsnittlig 1,1 cm mindre høydetilvekst ($p = 0,004$) og 1,1 kg mindre vektøkning ($p = 0,008$) enn forsøkspersoner som fikk placebo.

I en retrospektiv matchet, kontrollert observasjonsstudie med gjennomsnittlig 1,8 års eksponering for fluoksetin, viste pediatriske forsøkspersoner ingen forskjell i vekst, justert for forventet høydetilvekst vs. deres matchede, ubehandlede kontroller (0,0 cm, $p = 0,9673$).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Fluoksetin absorberes godt fra tarmkanalen etter peroral administrasjon. Biotilgjengeligheten påvirkes ikke av matinntak.

Distribusjon

Fluoksetin bindes i høy grad til plasmaproteiner (ca. 95 %) og har uttalt distribusjon (distribusjonsvolum: 20–40 l/kg). "Steady state"-plasmakonsentrasjon oppnås etter flere ukers behandling. "Steady state"-konsentrasjon etter langvarig behandling tilsvare konsentrasjonen sett ved 4–5 uker.

Biotransformasjon

Fluoksetin har en ikke-lineær farmakokinetisk profil med first-pass i lever. Maksimal plasmakonsentrasjon oppnås vanligvis seks til åtte timer etter administrering. Fluoksetin metaboliseres hovedsakelig av det polymorfe enzymet CYP2D6. Fluoksetin metaboliseres primært i leveren til den aktive metabolitten norfluoksetin (desmetylfluoksetin) ved desmetylering.

Eliminasjon

Eliminasjonshalveringstiden for fluoksetin er 4–6 dager og for norfluoksetin 4–16 dager. Disse lange halveringstidene er årsaken til at legemidlet er til stede i 5–6 uker etter seponering. Utskillelsen er hovedsakelig (60 %) via nyrene. Fluoksetin utskilles i brystmelk.

Spesielle populasjoner

Eldre:

Kinetiske parametere endres ikke hos friske eldre personer ved sammenligning med yngre individer.

Pediatrisk populasjon:

Gjennomsnittlig fluoksetinkonsentrasjon hos barn er ca. to ganger høyere enn det som er observert hos

ungdom, og gjennomsnittlig norfluoksetinkonsentrasjon er 1,5 ganger høyere. "Steady state"-plasmakonsentrasjoner er avhengige av kroppsvekt og er høyere hos barn med lav vekt (se pkt. 4.2). Som hos voksne ble fluoksetin og norfluoksetin akkumulert i stor grad etter flere perorale doser. "Steady state"-konsentrasjoner ble oppnådd i løpet av 3–4 uker med daglig dosering.

Nedsatt leverfunksjon

I tilfeller av nedsatt leverfunksjon (alkoholisk levercirrhose), øker halveringstiden for fluoksetin og norfluoksetin til henholdsvis 7 og 12 dager. Lavere dose eller sjeldnere dosering bør vurderes.

Nedsatt nyrefunksjon

Etter én enkelt dose fluoksetin hos pasienter med mild, moderat eller helt nedsatt nyrefunksjon (anuri), var de kinetiske parameterne ikke endret sammenlignet med friske frivillige. Det er likevel en mulighet for at "steady state"-nivået for plasmakonsentrasjonen kan øke etter gjentatt dosering.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ikke karsinogenitet eller mutagenitet i in vitro- eller dyrestudier.

Dyrestudier - voksne

I en andregenerasjons reproduksjonsstudie hos rotter forårsaket ikke fluoksetin bivirkninger med hensyn på parringen eller fertiliteten til rottene, var ikke teratogent og påvirket ikke vekst, utvikling eller reproduksjonsparametere til avkommet.

Konsentrasjon av legemiddel som ble gitt i kosten tilsvarte doser som var ekvivalente til 1,5, 3,9 og 9,7 mg fluoksetin/kg kroppsvekt.

Hannmus som ble behandlet med fluoksetin i kosten daglig i 3 måneder med en dose som var ekvivalent med 31 mg/kg, viste en reduksjon i testikkelvekt og hypospermatogenese. Denne doseringen overskred maksimum tolererbar dose (MTD) og signifikante tegn på forgiftning ble sett.

Dyrestudier på juvenile dyr

En toksikologistudie på juvenile CD-rotter viste at administrering av 30 mg/kg/dag med fluoksetinhydroklorid 21 til 90 dager etter fødsel, førte til irreversibel testikkeldegenerering og nekrose, epididymal epitelial vakuolasjon, umodenhet og inaktivitet i hunnenes reproduksjonstrakt, samt redusert fertilitet. Forsinkelse i seksuell modning oppstod hos hanner (10 og 30 mg/kg/dag) og hunner (30 mg/kg/dag). Viktigheten av disse funnene for mennesker er ikke kjent. Rotter som fikk administrert 30 mg/kg hadde også redusert femurlengde sammenlignet med kontrollene og skjelettmuskeldegenerasjon, nekrose og regenerasjon. Ved 10 mg/kg/dag ble plasmanivåene hos dyr ca. 0,8 til 8,8 ganger (fluoksetin) og 3,6 til 23,2 ganger (norfluoksetin) så høye som nivåene vanligvis observert hos pediatriske pasienter. Ved 3 mg/kg/dag ble plasmanivåene hos dyr ca. 0,04 til 0,5 ganger (fluoksetin) og 0,3 til 2,1 ganger (norfluoksetin) så høye som nivåene vanligvis oppnådd hos pediatriske pasienter.

En studie av museunger viser at hemming av serotonintransportøren hemmer vekst i beindannelsen. Dette resultatet viste seg å bli støttet av kliniske funn. Reversibiliteten av denne effekten er ikke klarlagt.

En annen studie av museunger (behandlet 4–21 dager etter fødsel) viser at hemming av serotonintransportøren hadde langvarig effekt på musenes adferd. Det kan ikke fastslås om denne effekten var reversibel. Den kliniske relevansen av disse funnene er ikke klarlagt.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Laktosemonohydrat

Cellulose, mikrokrySTALLinsk
Maisstivelse, pregelatinisert
Krysspovidon
Krysskarmellosenatrium
Silika, kolloidal vannfri
Sakkarinnatrium
Natriumcyklamät
Magnesiumstearat
Plommesmak (inneholder glukose, silisiumdioksid, 1,2-propylenglykol, benzylalkohol)
Peppermyntesmak (inneholder maltodekstrin, arabisk gummi)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

4 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

De dispergerbare tabletter pakkes i aluminium/aluminium blister og legges i en eske.

Pakningsstørrelser:

7, 10, 14, 20, 28, 30, 60, 70, 100 og 100x1 dispergerbare tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7 INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
2300 København S
Danmark

8 MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

05-3820

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 23.03.2006

10. OPPDATERINGSDATO

14.02.2024