

1. LEGEMIDLETS NAVN

Fluoxetine Vitabalans 20 mg filmdrasjerte tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver tablett inneholder fluoksetinhydroklorid tilsvarende 20 mg fluoksetin.
For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert.

En lys grønn, rund, konveks tablett med delestrek, diameter 9 mm.

Tabletten kan deles i like doser.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Voksne:

- Depressive episoder.
- Tvangslidelser.
- Bulimia nervosa: fluoksetin er indisert som supplement ved samtidig psykoterapi for reduksjon av overspising og fremkalling av brekninger.

Barn og ungdom fra 8 år og oppover:

- Moderat til alvorlig depressiv episode hvis 4–6 økter med psykologisk behandling ikke har effekt på depresjonen. Antidepressiva bør kun tilbys barn eller unge personer med moderat til alvorlig depresjon i kombinasjon med samtidig psykologisk behandling.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Depressive episoder

Voksne og eldre: Anbefalt dose er 20 mg daglig. Dosen bør vurderes og om nødvendig justeres innen 3 til 4 uker etter at terapien har startet, og deretter når det vurderes som klinisk hensiktsmessig. Selv om høyere dose kan øke risikoen for bivirkninger hos enkelte pasienter, kan dosen økes gradvis opp til maksimum 60 mg, dersom det ikke oppnås ønsket respons med 20 mg daglig (se pkt. 5.1).

Dosejustering bør gjøres med forsiktighet på individuell basis for å kunne opprettholde lavest mulig effektiv dose til pasienten.

Pasienter med depresjon bør behandles over en tilstrekkelig periode på minst 6 måneder for å sikre at de er symptomfrie.

Tvangslidelse

Voksne og eldre: Anbefalt dose er 20 mg daglig. Selv om høyere dose kan øke risikoen for bivirkninger hos enkelte pasienter, kan dosen økes gradvis opp til maksimum 60 mg, dersom det ikke oppnås ønsket respons med 20 mg daglig etter to uker.

Dersom bedring ikke observeres innen 10 uker bør behandling med fluoksetin revurderes. Dersom man oppnår god terapeutisk respons kan behandlingen fortsettes og dosen justeres på individuell basis.

Selv om det ikke foreligger systematiske studier som gir svar på hvor lenge man skal fortsette behandlingen med fluoksetin, er tvangslidelser en kronisk tilstand og det er rimelig å vurdere videreføring av behandlingen utover 10 uker hos responderende pasienter. Dosejustering bør gjøres med varsomhet på individuell basis for å kunne opprettholde lavest mulig effektiv dose til pasienten. Behovet for behandling bør evalueres periodevis. Enkelte klinikere taler for samtidig adferdspsykoterapi for pasienter som responderer godt på farmakoterapi.

Langtidseffekter (utover 24 uker) er ikke vist ved tvangslidelser.

Bulimia nervosa

Voksne og eldre: Én dose på 60 mg daglig anbefales. Langtidseffekter (utover 3 måneder) er ikke vist ved bulimia nervosa.

Alle indikasjoner

Voksne: Anbefalt dose kan økes eller reduseres. Doser over 80 mg daglig er ikke systematisk evaluert.

Fluoksetin kan administreres som enkeltdose eller fordelt på flere doser, med eller uten mat.

Etter seponering vil aktivt legemiddel finnes i kroppen i noen uker. Dette bør det tas hensyn til ved begynnelse og avslutning av behandling.

Pediatrisk populasjon

Barn og ungdom fra 8 år og oppover (moderat til alvorlig depressiv episode)

Behandling skal initieres og følges opp under overvåking av spesialist. Startdosen er 10 mg/dag. Dosejustering bør gjøres med varsomhet på individuell basis for å kunne opprettholde lavest mulig effektiv dose til pasienten.

Etter én til to uker kan dosen økes til 20 mg/dag. Det er minimalt med erfaringer fra kliniske studier med doser utover 20 mg/dag. Det finnes kun begrensede data for behandling utover 9 uker.

Barn med lav kroppsvekt

På grunn av høyere plasmanivåer hos barn med lav kroppsvekt kan den terapeutiske effekten oppnås ved lavere doser (se pkt. 5.2).

Hos pediatriske pasienter som responderer på behandlingen, bør behovet for fortsatt behandling utover 6 måneder vurderes. Dersom ingen klinisk bedring er oppnådd etter 9 uker, bør behandlingen tas opp til ny vurdering.

Eldre

Forsiktighet bør utvises ved doseøkning og daglig dose bør generelt ikke overstige 40 mg. Maksimal anbefalt dose er 60 mg daglig.

En lavere eller mindre hyppig dose (f.eks. 20 mg annenhver dag) bør vurderes hos pasienter med nedsatt leverfunksjon (se pkt. 5.2), eller hos pasienter hvor samtidig medikasjon har et potensiale for å interagere med fluoksetin (se pkt. 4.5).

Seponeringssymptomer ved avslutning av fluoksetinbehandling

Brå seponering bør unngås. Ved avslutning av fluoksetinbehandling bør dosen gradvis reduseres over en periode på minst én til to uker for å redusere risikoen for seponeringssymptomer (se pkt. 4.4 og 4.8). Dersom ikke-tolererbare symptomer oppstår ved dosereduksjon eller ved behandlingslutt, bør det vurderes å gjenoppta den tidligere forskrevne dosen. Legen kan deretter fortsette dosereduksjonen, men mer gradvis.

Administrasjonsmåte

Fluoxetine Vitabalans filmdrasjerte tabletter er kun til peroral bruk.

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 monoaminooksidasehemmere (f.eks. iproniazid) (se pkt. 4.4 og 4.5).

Fluoksetin er kontraindisert i kombinasjon med metoprolol ved behandling av hjertesvikt (se pkt. 4.5).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Pediatrisk populasjon - Barn og ungdom under 18 år

Selvmondsrelatert oppførsel (selvmordsforsøk og suicidale tanker) og fiendtlighet (særlig aggresjon, opposisjonell atferd og sinne) ble oftere observert i kliniske studier blant barn og ungdom som ble behandlet med antidepressiva, sammenlignet med de som ble behandlet med placebo. Fluoksetin bør kun brukes hos barn og ungdom fra 8 til 18 år for behandling av moderate til alvorlige depressive episoder og legemidlet skal ikke brukes ved andre indikasjoner. Dersom man ut fra et klinisk behov likevel bestemmer seg for å behandle, bør pasienten overvåkes nøye med hensyn på suicidale symptomer. I tillegg foreligger det kun begrensede langtidsdata med tanke på sikkerhet hos barn og ungdom, inkludert effekt på vekst og seksuell modning samt effekt på kognitiv-, emosjonell- og atferdsutvikling (se pkt. 5.3).

I en 19 ukers klinisk studie ble det observert redusert høyde og vektøkning hos barn og ungdom som ble behandlet med fluoksetin (se pkt. 5.1). Det er ikke fastslått om det er en effekt i forhold til å oppnå normal voksen høyde. Muligheten for en forsinkelse av pubertet kan ikke utelukkes (se pkt. 5.3 og 4.8). Vekst og pubertetsutvikling (høyde, vekt og TANNER-skala) skal derfor følges opp under og etter behandling med fluoksetin. Dersom en av delene er forsinket skal det overveies å henvise pasienten til en barnelege.

Mani og hypomani rapporteres ofte i pediatriske studier (se pkt. 4.8). Det anbefales derfor regelmessig overvåking for tilfeller av mani/hypomani. Behandling med fluoksetin bør seponeres hos alle pasienter som går inn i en manisk fase.

Det er viktig at den som forskriver behandlingen diskuterer risiko og fordeler ved behandlingen grundig med barnet/ungdommen og/eller deres foreldre.

Utslett og allergiske reaksjoner

Utslett, anafylaktoide reaksjoner og progredierende systemiske reaksjoner, noen ganger alvorlige (som involverer hud, nyrer, lever eller lunge) er rapportert. Ved forekomst av utslett eller andre mulige allergiske reaksjoner hvor alternativ etiologi ikke kan bestemmes, bør fluoksetin seponeres.

Krampeanfall

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

Elektrosjokkbehandling (ECT)

Det er i sjeldne tilfeller rapportert forlenget anfallstid hos pasienter som får fluoksetin og ECT-behandling, og forsiktighet anbefales.

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.

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 hos dialysetrengende pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (GFR <10 ml/min) sammenlignet med individer med normal nyrefunksjon.

Tamoksifen

Fluoksetin, en potent hemmer av CYP2D6, kan gi nedsatt konsentrasjon av endoksifen som er en av de viktigste aktive metabolittene til tamoksifen. Fluoksetin skal derfor unngås hvis mulig under behandling med tamoksifen (se pkt. 4.5).

Kardiovaskulære effekter

Tilfeller av forlenget QT-intervall og ventrikulær arytmi, inkludert torsades de pointes, er rapportert 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 eller andre kliniske tilstander som predisponerer for arytmier (f.eks. hypokalemi, hypomagnesemi, bradykardi, akutt hjerteinfarkt eller ukompensert hjertesvikt) eller økt eksponering for fluoksetin (f.eks. nedsatt leverfunksjon).

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

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

Vekttap

Vekttap kan forekomme hos pasienter som får fluoksetin, men det er vanligvis proporsjonalt med utgangsvekten.

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 insulin og/eller doseringen av perorale antidiabetika.

Selv mord/suicidale tanker eller klinisk forverring

Depresjon er assosiert med økt risiko for suicidale tanker, selvskading og selvmord (selvmordsrelaterte hendelser). Risikoen vedvarer inntil signifikant remisjon inntreffer. Ettersom forbedring kanskje ikke inntreffer i løpet av de første ukene eller etter flere uker med behandling, skal pasienter overvåkes nøye inntil en slik forbedring inntreffer. Generell klinisk erfaring tilsier at risikoen for selvmord kan øke i tidlig stadium av bedringsprosessen.

Andre psykiatriske tilstander som fluoksetin forskrives for kan også assosieres med økt risiko for selvmordsrelaterte hendelser. I tillegg kan det være vanlig å ha disse tilstandene samtidig med depressive forstyrrelser. De samme forholdsregler som gjelder ved behandling av pasienter med depressive lidelser gjelder også ved behandling av andre psykiatriske forstyrrelser.

Det er kjent at hos pasienter med selvmordsrelaterte hendelser i anamnesen og hos de som har signifikante forestillinger om hendelsesforløpet ved selvmord før behandlingstart, er risikoen høy for at suicidale tanker eller selvmordsforsøk inntreffer og disse pasientene bør få nøye oppfølging under behandling. En metaanalyse av placebokontrollerte kliniske studier på voksne pasienter med psykiatriske lidelser, viste en økt risiko for suicidal atferd ved behandling med antidepressiva sammenlignet med placebo for pasienter yngre enn 25 år.

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.

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 få ukene etter påbegynt behandling. Det kan være ugunstig å øke dosen hos pasienter som utvikler disse symptomene.

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.

Seponeringssymptomer ved avslutning av SSRI-behandling

Seponeringssymptomer er vanlig når behandling avsluttes, spesielt ved brå avslutning (se pkt. 4.8). I kliniske studier inntraff bivirkninger relatert til avslutning av behandling hos omtrent 60 % av pasientene i både fluoksetin- og placebogruppen. Av disse bivirkningene var 17 % i fluoksetin- og 12 % i placebogruppen alvorlige.

Risikoen for seponeringssymptomer kan være avhengig av flere faktorer inkludert behandlingens varighet og dose, og hastighet av dosereduksjonen. Svimmelhet, sensoriske forstyrrelser, (inkludert parestesi), søvnforstyrrelser (inkludert søvnløshet og intense drømmer), asteni, agitasjon eller angst, kvalme og/eller oppkast, tremor og hodepine er de vanligste rapporterte reaksjonene. Disse symptomene er generelt milde eller moderate, men noen pasienter får symptomer med kraftig intensitet. De inntreffer vanligvis i løpet av de første dagene etter avsluttet behandling. Generelt er disse symptomene selvbegrensende og forsvinner innen 2 uker, men hos noen pasienter kan de vare lengre (2-3 måneder eller lengre). Det anbefales derfor at avslutning av fluoksetinbehandlingen foretas ved gradvis nedtrapping over en periode på minst en til to uker, i overensstemmelse med pasientens behov (se *Seponeringssymptomer ved avslutning av fluoksetinbehandling*, pkt. 4.2).

Blødninger

Det er rapportert om blødninger i huden som ekkymose og purpura ved SSRI-behandling. Ekkymose er rapportert som en uvanlig bivirkning ved behandling med fluoksetin. Andre blødningsmanifestasjoner (*f.eks.* gynekologiske blødninger, gastrointestinale blødninger og andre blødninger i hud eller slimhinner) er rapportert i sjeldne tilfeller. Forsiktighet tilrådes hos pasienter som får SSRI-behandling, spesielt om de samtidig tar perorale 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).

Mydriasis

Mydriasis er rapportert i forbindelse med fluoksetin. Forsiktighet skal derfor utvises når fluoksetin forskrives til pasienter med økt intraokulært trykk eller de som har risiko for akutt trangvinklet glaukom.

Serotonergt syndrom eller malignt nevroleptikasyndrom-lignende tilfeller

Utvikling av serotonergt syndrom eller malignt nevroleptikasyndrom-lignende tilfeller er i sjeldne tilfeller rapportert i forbindelse med fluoksetinbehandling, spesielt når det er gitt samtidig med andre serotonerge legemidler (bl. a. L-tryptofan) og/eller neuroleptika (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 instabilitet med mulig hurtig endring i allmenntilstanden, endringer i mental status som forvirring, irritabilitet og ekstrem agitasjon som progredierer til delirium og koma) oppstår, og adekvat symptomatisk behandling igangsettes.

Irreversibel, ikke-selektive monoaminooksidasehemmere (f.eks. iproniazid)

Enkelte tilfeller av alvorlige og noen ganger fatale reaksjoner er rapportert hos pasienter som får en SSRI i kombinasjon med en irreversibel, ikke-selektiv monoaminooksidasehemmer (MAOH).

Disse tilfellene minner om serotonergt syndrom (som kan ligne på og bli diagnostisert som malignt nevroleptika syndrom). Cyproheptadin eller dantrolen kan være gunstig for pasienter med slike reaksjoner. Symptomer på legemiddelinteraksjoner med en MAO-hemmer kan være: Hypertermi, rigiditet, myoklonus, autonom ustabilitet med mulig hurtig endring av vitale tegn, endringer i mental status som forvirring, irritabilitet og ekstrem agitasjon 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). Da effekten av sistnevnte varer i 2 uker, bør behandling med fluoksetin ikke startes før det har gått 2 uker etter seponering av en irreversibel, ikke-selektiv MAO-hemmer. Tilsvarende bør det gå minst 5 uker etter seponering av behandling med fluoksetin for oppstart av en irreversibel, ikke-selektiv MAO-hemmer.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Interaksjonsstudier har kun blitt utført på voksne.

Halveringstid

Lang halveringstid for både fluoksetin og norfluoksetin bør tas i betraktning (se pkt. 5.2) ved vurdering av farmakodynamiske eller farmakokinetiske legemiddelinteraksjoner (f.eks. ved bytte fra fluoksetin til andre antidepressiva).

Kontraindiserte kombinasjoner

Irreversibel, ikke-selektive monoaminooksidasehemmere (f.eks. iproniazid)

Enkelte tilfeller av alvorlige og noen ganger fatale reaksjoner er rapportert hos pasienter som får en SSRI i kombinasjon med en irreversibel, ikke-selektiv monoaminooksidasehemmer (MAO-hemmer).

Disse tilfellene minner om serotonergt syndrom (som kan ligne på og bli diagnostisert som malignt nevroleptisk syndrom). Cyproheptadin eller dantrolen kan være gunstig for pasienter med slike reaksjoner. Symptomer på legemiddelinteraksjon med en MAO-hemmer kan være: Hypertermi, rigiditet, myoklonus, autonom ustabilitet med mulig hurtig endring av vitale tegn, endringer i mental status som forvirring, irritabilitet og ekstrem agitasjon 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). Da effekten av sistnevnte varer i 2 uker, bør behandling med fluoksetin ikke startes før det har gått 2 uker etter seponering av en irreversibel, ikke-selektiv MAOH. Tilsvarende bør det gå minst 5 uker etter seponering av behandling med fluoksetin for oppstart av en irreversibel, ikke-selektiv MAO-hemmer.

Metoprolol brukt ved hjertesvikt

Risiko for bivirkninger av metoprolol, inkludert kraftig bradykardi, kan øke på grunn av en hemming av dets metabolisme forårsaket av fluoksetin (se pkt. 4.3).

Ikke anbefalte kombinasjoner

Tamoksifen

I litteraturen er det rapportert at farmakokinetiske interaksjoner mellom CYP2D6-hemmere og tamoksifen reduserte plasmanivået av én av de mer aktive formene av tamoksifen, dvs. endoksifen, med 65-75 %. I enkelte studier er det rapportert redusert effekt av tamoksifen ved samtidig bruk av enkelte antidepressiva av typen SSRIer. Da en redusert effekt av tamoksifen ikke kan utelukkes, bør samtidig administrering av potente CYP2D6-hemmere (inkludert fluoksetin) unngås der det er mulig (se pkt. 4.4).

Alkohol

Fluoksetin økte ikke alkoholverdier i blodet eller effekten av alkohol i formelle tester. Det er likevel ikke anbefalt å kombinere alkohol med SSRI-behandling.

MAOH-A, inkludert linezolid og metyltioninklorid (metylenblått)

Risiko for serotonergt syndrom, inkludert diaré, takykardi, svetting, tremor, forvirring eller koma. Dersom samtidig bruk av disse virkestoffene og fluoksetin ikke kan unngås, bør det gjennomføres en nøye klinisk overvåkning, og behandling med legemidler som brukes samtidig bør igangsettes med lavere doser enn det som er anbefalt (se pkt. 4.4).

Mekvitazin

Risiko for bivirkninger av mekvitazin (slik som QT-forlengelse) kan øke på grunn av en hemming av dets metabolisme forårsaket av fluoksetin.

Kombinasjoner som krever forsiktighet

Fenytoin

Det er observert endringer i serumnivåer ved kombinasjon med fluoksetin. Enkelte tilfeller er manifestert som toksiske. Det bør vurderes et konservativt titreringsregime for fenytoin samt monitorering av klinisk status.

Serotonerge legemidler (litium, tramadol, buprenorfin, triptaner, tryptofan, selegilin (MAOH-B), Johannesurt (Hypericum perforatum))

Lett serotonergt syndrom er rapportert når SSR-er har blitt gitt samtidig med legemidler som også har serotonergt effekt. Forsiktighet bør derfor utvises ved samtidig administrering av fluoksetin og disse legemidlene, med tettere og hyppigere klinisk monitorering (se pkt. 4.4).

Forlenget QT-intervall

Det er ikke utført farmakokinetiske eller farmakodynamiske studier med 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 samtidig administrering av fluoksetin og legemidler som forlenger QT-intervallet, slik som antiarytmika klasse IA og III, antipsykotika (f.eks. fentiazinderivater, pimozid, haloperidol), trisykliske antidepressiva, enkelte antibiotika (f.eks. sparfloksacin, moksifloksacin, erytromycin IV, pentamidin), antimalariamidler spesielt halofantrin og visse antihistaminer (astemizol, mixolastin) (se pkt. 4.4, 4.8 og 4.9).

Legemidler som påvirker hemostasen (orale antikoagulantia, uavhengig av mekanisme, blodplatehemmere, inkludert acetylsalisylsyre og NSAIDs)

Risiko for økt blødning. Klinisk overvåkning og hyppigere overvåkning av INR ved bruk av orale antikoagulantia bør gjennomføres. Dosejustering kan vurderes under fluoksetinbehandling og etter seponering (se pkt. 4.4 og 4.8).

Cyproheptadin

Enkelttilfeller av redusert antidepressiv effekt av fluoksetin er rapportert ved kombinasjon med cyproheptadin.

Legemidler som induserer hyponatremi

Hyponatremi er en bivirkning av fluoksetin. Brukt i kombinasjon med andre legemidler som er forbundet med hyponatremi (f.eks. diuretika, desmopressin, karbamazepin og oksakarbazepin) kan gi økt risiko (se pkt. 4.8).

Legemidler som senker terskelen for epileptiske anfall

Anfall er en bivirkning av fluoksetin. Kombinasjon med andre legemidler som kan senke anfallsterskelen (f.eks. trisykliske antidepressiva, andre SSR-er, fenotiaziner, butyrofenoner, meflokin, klorokin, bupropion, tramadol) kan gi økt risiko.

Andre legemidler som metaboliseres via CYP2D6

Fluoksetin er en sterk hemmer av CYP2D6-enzymet, og samtidig behandling med legemidler som også metaboliseres via dette enzymesystemet kan derfor føre til legemiddelinteraksjoner, spesielt legemidler som har et smalt terapeutisk vindu (slik som flekainid, propafenon og nebivolol) og legemidler som

må titreres, men også med atomoksetin, karbamazepin, trisykliske antidepressiva og risperidon. Disse bør initieres eller justeres mot nedre del av doseringsområdet. Dette vil også være aktuelt dersom fluoksetin er gitt i løpet av de siste 5 ukene.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Noen epidemiologiske studier indikerer en økt risiko for kardiovaskulære defekter assosiert med bruk av fluoksetin under første trimester. Mekanismen for dette er ukjent. Samlet indikerer dataene at risikoen for at en nyfødt har en kardiovaskulær defekt etter maternal fluoksetineksponering er i området 2/100 sammenlignet med forventet forekomst av slike defekter på omtrent 1/100 i den alminnelige befolkningen.

Epidemiologiske data kan tyde på at bruk av SSRI-preparater under graviditet, spesielt sent i svangerskapet, kan øke risikoen for vedvarende pulmonal hypertensjon hos nyfødte (PPHN). Den observerte risikoen var anslagsvis 5 tilfeller per 1000 svangerskap. I den øvrige befolkningen er forekomsten 1-2 tilfeller av PPHN per 1000 svangerskap.

Selv om fluoksetin kan brukes under graviditet, bør forsiktighet utvises, spesielt mot slutten av svangerskapet eller umiddelbart før fødselen begynner siden noen andre effekter er rapportert hos nyfødte: irritabilitet, tremor, hypotoni, vedvarende gråting, vanskeligheter med å suge eller å sove. Disse symptomene kan indikere serotonerge effekter eller et seponeringssyndrom. Tiden før dette viser seg og varigheten av symptomene kan være relatert til den lange halveringstiden til fluoksetin (4-6 dager) og den aktive metabolitt 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 pkt. 4.4, 4.8).

Amming

Fluoksetin og den aktive metabolitt norfluoksetin utskilles i morsmelk hos mennesker. Det er rapportert om bivirkninger hos spedbarn som ammes. Dersom fortsatt behandling med fluoksetin er vurdert som nødvendig, bør det vurderes å avslutte ammingen. Dersom amming likevel fortsettes bør lavest mulig effektive dose av fluoksetin forskrives.

Fertilitet

Dyrestudier har vist at fluoksetin kan påvirke sædkvaliteten (se pkt. 5.3). Hos mennesker er det rapportert tilfeller med noen SSRIs 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 påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Selv om fluoksetin ikke påvirker psykomotoriske egenskaper hos friske frivillige, kan ethvert psykoaktivt legemiddel likevel påvirke vurderingsevne eller ferdigheter. Pasienter bør rådes til å unngå bilkjøring eller betjening av farlige maskiner inntil de er rimelig sikre på at deres ytelse ikke er påvirket.

4.8 Bivirkninger

a) Sammendrag av sikkerhetsprofilen

De vanligst rapporterte bivirkningene hos pasienter som ble behandlet med fluoksetin var hodepine, kvalme, insomnia, fatigue og diaré. Bivirkninger kan avta i intensitet og frekvens ved kontinuerlig behandling og vil vanligvis ikke medføre seponering.

b) Liste over bivirkninger i tabellform

Tabellen nedenfor angir bivirkninger som er sett med fluoksetinbehandling hos voksne og i den pедиатriske populasjonen. Enkelte av disse bivirkningene ses også med andre SSRIs.

Følgende frekvenser er beregnet ut 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>				
			Uhensiktsmessig sekresjon av antidiuretisk hormon	
<i>Stoffskifte- og ernæringsbetingende sykdommer</i>				
	Nedsatt matlyst ¹		Hyponatremi	
<i>Psykiatriske lidelser</i>				
Insomnia ²	Angst Nervøsitet Rastløshet Spennning Nedsatt libido ³ Søvnforstyrrelser Unormale drømmer ⁴	Depersonalisering Oppstemthet Euforisk humør Unormale tanker Unormal orgasme ⁵ Bruxisme Selvmordstanker og selvmordsrelatert adferd ⁶	Hypomani Mani Hallusinasjoner Agitasjon Panikkanfall Forvirring Dysfemi Aggresjon	
<i>Nevrologiske sykdommer</i>				
Hodepine	Oppmerksomhetsforstyrrelse Svimmelhet Dysgeusi Letargi Somnolens ⁷ Tremor	Psykomotorisk hyperaktivitet Dyskinesi Ataksi Balanseforstyrrelse Myoklonus Nedsatt hukommelse	Kramper Akatisi Buccoglossal syndrom Serotonergt syndrom	
<i>Øyesykdommer</i>				
	Tåkesyn	Mydriasis		
<i>Sykdommer i øret og labyrint</i>				
		Tinnitus		
<i>Hjertesykdommer</i>				
	Palpitasjoner QT-forlengelse ved EKG		Ventrikulær arytmi inkludert torsades de pointes	
<i>Karsykdommer</i>				
	Flushing ⁸	Hypotensjon	Vaskulitt Vasodilatasjon	
<i>Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum</i>				

	Gjesping	Dyspné Epistakse	Faryngitt Lungereaksjoner (inflammasjonsprosess er med varierende histopatologi og/eller fibrose) ⁹	
<i>Gastrointestinale sykdommer</i>				
Diaré Kvalme	Oppkast Dyspepsi Munntørhet	Dysfagi Gastrointestinal blødning ¹⁰	Smerter i øsofagus	
<i>Sykdommer i lever og galleveier</i>				
			Idiosynkratisk hepatitt	
<i>Hud- og underhudssykdommer</i>				
	Utslett ¹¹ Urtikaria Kløe Hyperhidrose	Alopesi Økt tendens til blåmerker Kaldsvette	Angioødem Ekkymose Fotosensitivitets- reaksjon Purpura Erythema multiforme Stevens-Johnsons syndrome 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 ¹²	Dysuri	Urinretensjon Vannlatings-problemer	
<i>Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer</i>				
	Gynekologisk blødning ¹³ Erekttil dysfunksjon Ejakulasjonsforstyrrelse ¹⁴	Seksuell dysfunksjon	Galaktoré Hyperprolaktinemi Priapisme	Postpartum- blødning ¹⁵
<i>Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet</i>				
Fatigue ¹⁶	Kuldegysninger	Malaise Føle seg unormal Kuldefølelse Varmefølelse	Blødninger i slimhinner	
<i>Undersøkelser</i>				
	Vekttap		Forhøyede transaminaser Forhøyet gammaglutamyltransfe- rase	

¹ Inkluderer anoreksi

² Inkluderer oppvåkning tidlig om morgenen, initial insomnia (innsovningsproblemer), “middle insomnia” (oppvåkning om natten)

³ Inkluderer manglende libido

⁴ Inkluderer mareritt

⁵ Inkluderer anorgasmi

⁶ Inkluderer fullført selvmord, selvmordsrelatert depresjon, tilsiktet selvskading, tanker om selvskading, selvmordsrelatert adferd, selvmordstanker, selvmordsforsøk, morbid tanker, selvskadende adferd. Disse symptomene kan skyldes underliggende sykdom

⁷ Inkluderer hypersomni, sedasjon

⁸ Inkluderer hetetokter

⁹ Inkluderer atelektase, interstitiell lungesykdom, pneumoni

¹⁰ Inkluderer hyppig tannkjøttblødning, hematemese, hematokesi, rektalblødning, blodig diaré, melena og blødende magesår.

¹¹ Inkluderer erytem, eksfoliativt utslett, varmeutslett, utslett, erytematøst utslett, follikulært utslett, generalisert utslett, makulært utslett, makulopapulært utslett, morbilliformt utslett, papulært utslett, pruritisks utslett, vesikulært utslett, umbilikalt erytematøst utslett.

¹² Inkluderer pollakiuri

¹³ Inkluderer livmorhalsblødning, livmorforstyrrelser, livmorblødning, genitalblødning, menometroragi, menoragi, metroragi, polymenore, postmenopausal blødning, vaginalblødning.

¹⁴ Inkluderer ejakulasjonssvikt, nedsatt ejakulasjonsevne, for tidlig ejakulasjon, forsinket ejakulasjon, retrograd ejakulasjon

¹⁵ Denne bivirkningen har blitt rapportert for den terapeutiske klassen SSRIer/SNRIer (se punkter 4.4, 4.6).

¹⁶ Inkluderer asteni

c) Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Selvord/selvordstanker eller klinisk forverring: Tilfeller av selvordstanker og selvmordsrelatert adferd har vært rapportert i forbindelse med behandling med fluoksetin eller like etter behandlingsstopp (se pkt. 4.4).

Beinfrakturer

Epidemiologiske studier, hovedsakelig gjennomført hos pasienter i aldersgruppen 50 år og eldre, viser en økt risiko for benfrakturer hos pasienter som bruker SSRI- og TCA-preparater. Mekanismen bak denne risikoen er ukjent.

Seponeringssymptomer ved avslutning av fluoksetinbehandling:

Seponering av fluoksetin forårsaker ofte abstinenssymptomer. Svimmelhet, sanseforstyrrelser (inkludert parestesi), søvnforstyrrelser (inkludert søvnløshet og intense drømmer), asteni, agitasjon eller angst, kvalme og/eller oppkast, tremor og hodepine er de vanligste rapporterte reaksjonene. Generelt er disse symptomene milde til moderate og selvbegrensende, men hos enkelte pasienter kan de likevel være alvorlige og/eller mer langvarige (se pkt. 4.4). Når behandling med fluoksetin ikke lenger er nødvendig, anbefales det derfor at dosen trappes gradvis ned (se pkt. 4.2 og pkt. 4.4).

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

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

I kliniske pediatriske studier ble selvmordsrelatert adferd (selvmordsforsøk og selvmordstanker), fiendtlighet (rapporterte hendelser var: sinne, irritabilitet, aggresjon, uro, aktiveringssyndrom), maniske reaksjoner, inkludert mani og hypomani (ingen tidligere episoder var rapportert hos disse pasientene) og epistakse var hyppig rapportert og ble hyppigere sett hos barn og ungdom som ble behandlet med antidepressiva sammenlignet med de som ble behandlet med placebo.

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

I kliniske pediatriske studier har fluoksetinbehandling vært forbundet 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 pediatrisk klinisk bruk. (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 ved overdose har inkludert kvalme, brekninger, kramper, kardiovaskulære dysfunksjoner fra asymptomatisk arytmi (inkludert nodale og ventrikulære arytmier) eller EKG-forandringer som indikerer QTc-forlengelse til hjerrestans (inkludert svært sjeldne tilfeller av torsades de pointes), nedsatt lungefunksjon og tegn på endringer i CNS-status fra eksitasjon til koma. En overdose av fluoksetin alene har ekstremt sjeldent vært livsfarlig. Overvåkning av hjerterfunksjon og allmenntilstand er anbefalt samtidig med eventuell symptomatisk behandling. Ingen spesiell antidot er kjent.

Håndtering

Overvåkning av hjerterfunksjon og vitale tegn er anbefalt samtidig med eventuell symptomatisk og støttende behandling. Ingen spesifikt antidot er kjent.

Forsert diurese, dialyse, hemoperfusjon og plasmaferese har sannsynligvis ingen nytte. Aktivt kull, som kan anvendes sammen med sorbitol, kan være like effektivt eller bedre enn oppkast eller skylling. Ta alltid i betraktning at flere legemidler kan være involvert ved behandling av overdoser. Dersom pasientene har tatt høye doser trisykliske antidepressiva samtidig som de tar eller nettopp har tatt fluoksetin, er det nødvendig å observere pasienten nøye over lengre tid.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Selektiv serotoninreopptakshemmer, ATC-kode: N06A B03.

Fluoksetin har en selektiv hemmende effekt på reopptak av serotonin og dette er den sannsynlige virkningsmekanismen. Fluoksetin har praktisk talt ingen affinitet til andre reseptorer som α_1 -, α_2 -, og β -adrenerge; serotonerge; dopaminerge; histaminerge₁ (H₁); muskarine; og GABA-reseptorer.

Depressive episoder: Kliniske studier hvor pasienter med depressive episoder er sammenlignet med placebo og aktive kontroller er utført. Fluoksetin har vist seg å være signifikant mer effektiv sammenlignet med placebo målt ved Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D). I disse studiene viste fluoksetin en signifikant høyere responsrate (definert som en 50 % reduksjon i HAM-D score) og remisjon, sammenlignet med placebo.

Doserings: I studier med faste doser hos pasienter med alvorlige depresjon er det en flat dose-responskurve, dvs. at det ikke foreligger noen indikasjoner på effektfordel ved å bruke høyere doser enn anbefalt. Klinisk erfaring tilsier likevel at opptitrering av dosen kan være fordelaktig for noen pasienter.

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

Bulimia nervosa: Korttidsstudier (under 16 uker) hos hjemmeboende pasienter med DSM-III-R-kriterier for bulimia nervosa, viste at fluoksetin 60 mg/dag var signifikant mer effektiv enn

placebo med hensyn på reduksjon i overspising, oppkast og provoserte brekninger. Det kan imidlertid ikke trekkes slutninger vedrørende langtids effekter.

2 placebokontrollerte studier ble utført hos pasienter med premenstruell dysforisk forstyrrelse (PMDD), diagnostisert i henhold til DSM-IV. Pasienter ble inkludert dersom de hadde symptomer av en alvorlighetsgrad som hemmet sosial og arbeidsmessig funksjon samt relasjonen til andre mennesker. Pasienter som brukte orale antikonsepsjonsmidler ble ekskludert. I den første studien hvor pasientene mottok kontinuerlig 20 mg daglig dosering i 6 sykluser, ble effekt vist i de primære effektparametrene (irritabilitet, angst og dysfori). I den andre studien, med intermitterende lutealfase dosering (20 mg daglig i 14 dager) i 3 sykluser, ble det vist forbedring i de primære effektparametrene målt ut fra en pasientbesvart skala (Daily Record of Severity of Problems, DRSP). Definitive konklusjoner vedrørende effekt og varighet av behandlingen kan likevel ikke trekkes fra disse studiene.

Depressive episoder (barn og ungdom): Det har blitt utført kliniske studier versus placebo på barn og ungdom i alderen 8 år og eldre. Fluoksetin, gitt som en 20 mg dose, er vist å være signifikant mer effektiv enn placebo i to pivotale korttidsstudier, målt som reduksjon i "Childhood Depression Rating Scale-Revised" (CDRS-R) total verdi og "Clinical Global Impression of Improvement (CGI-I) verdier. I begge studiene oppfylte pasientene kriteriene for moderat til alvorlig MDD (DSM-III eller DSM-IV) ved tre forskjellige evalueringer hos praktiserende barnepsykiatere. Effekt i fluoksetinstudiene kan avhenge av inklusjon av en selektiv pasientpopulasjon (én som ikke har hatt spontan forbedring i løpet av en periode på 3-5 uker og hvor depresjonen vedvarte på tross av omfattende oppmerksomhet). Det er begrenset med data på sikkerhet og effekt etter 9 uker. Generelt var effekt av fluoksetin beskjedent. Responsrater (primært endepunkt, definert som 30 % reduksjon i CDRS-R-verdi) viste en statistisk signifikant forskjell i én av de to pivotale studiene (58 % for fluoksetin versus 32 % for placebo, $P=0,013$ og 65 % for fluoksetin versus 54 % for placebo, $P=0,093$). I disse to studiene var gjennomsnittlig absolutt endring i CDRS-R fra baseline til endepunktet 20 for fluoksetin versus 11 for placebo, $P=0,002$, og 22 for fluoksetin versus 15 for placebo, $P<0,001$.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Fluoksetin absorberes godt fra gastrointestinaltrakten etter oral administrering. Biotilgjengeligheten påvirkes ikke av matinntak.

Distribusjon

Fluoksetin bindes i høy grad til plasmaproteiner (ca. 95 %) og distribueres bredt (distribusjonsvolum: 20-40 l/kg). Steady state plasmakonsentrasjoner oppnås etter flere ukers behandling. Steady state konsentrasjoner etter langvarig behandling tilsvarer konsentrasjoner sett etter 4-5 uker.

Metabolisme

Fluoksetin har en ikke-lineær farmakokinetisk profil med første passasje effekt i lever. Maksimal plasmakonsentrasjon oppnås vanligvis 6-8 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 tilstede i 5-6 uker etter seponering. Utskillelsen er hovedsakelig (60 %) via nyrene. Fluoksetin utskilles i morsmelk.

Risikopopulasjoner

Eldre: Kinetikkparametre endres ikke hos friske eldre sammenlignet med yngre individer.

Barn og ungdom: Gjennomsnittlig fluoksetinkonsentrasjon hos barn er omtrent 2 ganger høyere enn det som observeres hos ungdom, og gjennomsnittlig norfluoksetinkonsentrasjon er 1,5 ganger høyere.

Steady state plasmakonsentrasjoner avhenger av kroppsvekt og er høyere hos barn med lav kroppsvekt (se pkt. 4.2). Som hos voksne akkumuleres fluoksetin og norfluoksetin betydelig etter multipl oral dosering, steady state-konsentrasjoner ble oppnådd innen 3-4 uker med daglig dosering.

Nedsatt leverfunksjon: Ved nedsatt leverfunksjon (alkoholisk levercirrhose), øker halveringstiden til fluoksetin og norfluoksetin til henholdsvis 7 og 12 dager. En lavere dose eller sjeldnere dosering bør overveies.

Nedsatt nyrefunksjon: Etter enkeltdose administrering av fluoksetin til pasienter med mild, moderat eller komplett (anuri) nyresvikt, endret ikke kinetikkparametrene seg sammenlignet med friske frivillige. Det er likevel en mulighet for at steady state plasmakonsentrasjoner kan øke etter gjentatt dosering.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen karsinogenitet eller mutagenitet i *in vitro* eller dyrestudier.

Studier på voksne dyr

I en to-generasjons studie på reproduksjonstoksisitet hos rotte er det ikke sett uønskede effekter av fluoksetin på paring eller fertilitet. Fluoksetin var ikke teratogent, og ga ikke effekter på vekst, utvikling eller reproduksjonsparametere hos avkommet. Mengden fluoksetin i føret ga doser på 1,5, 3,9 og 9,7 mg fluoksetin/kg kroppsvekt. Hos hannmus gitt fluoksetin via fôr i 3 måneder, tilsvarende 31 mg/kg, ble det sett redusert testikkelvekt og hypospermatogenese. Dette var ved doser over maksimalt tolererbar dose (MTD), da det ble sett betydelige toksiske symptomer.

En toksikologistudie på juvenile CD rotter, viste at administrasjon av 30 mg/kg/dag av fluoksetinhydroklorid 21 til 90 dager etter fødsel resulterte i irreversibel testikkeldegenerering og nekrose, epididymal epitelial vakuolasjon, umodenhet og inaktivitet i hunnenes reproduksjonstrakt og 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 ukjent. 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 i dyr omtrent 0,8 til 8,8 ganger (fluoksetin) og 3,6 til 23,2 ganger (norfluoksetin) så høye som nivåene vanligvis observert i pediatriske pasienter. Ved 3 mg/kg/dag ble plasmanivåene i dyr 0,04 til 0,5 ganger (fluoksetin) og 0,3 til 2,1 ganger (norfluoksetin) så høye som nivåene normalt observert i pediatriske pasienter.

En studie i juvenile mus har indikert at inhibisjon av serotonintransportøren hemmer vekst i beindannelsen. Dette funnet synes å støttes av kliniske funn. Reversibiliteten av denne effekten er ikke etablert.

En annen studie i juvenile mus (behandlet på dag 4 til 21 etter fødselen) har demonstrert at inhibisjon av serotonintransportørene har langvarig effekt på musens atferd. Det er ingen informasjon tilgjengelig på om effekten er reversibel. Den kliniske relevansen av dette funnet er ukjent.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Tablettkjerne:

Cellulose, mikrokrySTALLinsk
Stivelse, pregelatinisert
Silika, kolloidal vannfri
Magnesiumstearat

Tablettddrasjering:

Polyvinylalkohol
Titaniumdioksid (E 171)
Makrogol
Talkum
Gult jernoksid (E 172)
Indigokarmin aluminium lakk (E 132)
Svart jernoksid (E 172)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

5 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

10, 20, 30, 60 og 100 tabletter i blister (PVC/Al).

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ingen spesielle forholdsregler.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Vitabalans Oy
Varastokatu 8
FI-13500 Hämeenlinna
FINLAND
Tel: +358 3 615 600
Fax: +358 3 618 3130

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

10-7362

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 09.08.2011
Dato for siste fornyelse: 23.06.2015

10. OPPDATERINGSDATO

12.11.2021