

PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Fontex 20 mg dispergerbar tablett.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver tablett inneholder 20 mg fluoksetin (som fluoksetinhydroklorid).

Hjelpestoff med kjent effekt

Hver tablett inneholder mannitol (E 421), 6,71 mg sorbitol (E 420) og 0,20 mg benzylalkohol.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Dispergerbare tabletter.

Tablettene er hvite, avlange og uten drasjering. Tablettene har delestrek og er preget med "4400".
Tabletten kan deles i like doser.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Voksne

Depressive episoder.

Tvangslidelse.

Bulimia nervosa: Fontex 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 ved uteblitt respons etter 4-6 sesjoner med psykologisk behandling. Antidepressiva bør kun tilbys barn eller ungdom med moderat til alvorlig depresjon i kombinasjon med samtidig psykologisk behandling.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Voksne

Depressive episoder

Voksne og eldre: Anbefalt dose er 20 mg daglig. Dosen bør revideres og om nødvendig justeres innen 3 til 4 uker etter at terapien har startet, og deretter når det vurderes som klinisk hensiktsmessig. Høyere dose kan øke risikoen for bivirkninger hos enkelte pasienter, men dersom det ikke oppnås ønsket respons med 20 mg daglig, kan dosen økes gradvis opp til maksimum 60 mg (se pkt. 5.1). Justering av dosen bør gjøres med forsiktighet på individuell basis for å behandle pasienten med lavest mulig effektiv dose.

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. Høyere doser kan øke muligheten for bivirkninger hos enkelte pasienter, men kan likevel forsøkes etter 2 uker dersom tilstrekkelig respons ved 20 mg uteblir. Dosen kan i slike tilfeller økes gradvis til maksimum 60 mg.

Dersom bedring ikke observeres innen 10 uker bør behandling med fluoksetin revurderes. Ved tilfredsstillende terapeutisk respons kan behandlingen fortsettes og dosen justeres på individuell basis. Det foreligger ingen systematiske studier som gir svar på behandlingsvarigheten. Tvangslidelser er en kronisk tilstand og det er rimelig å anta at behandlingen fortsettes utover 10 uker hos responderende pasienter. Justering av dosen bør gjøres med varsomhet på individuell basis for å behandle pasienten med lavest mulig effektiv dose. 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: en dose på 60 mg daglig anbefales.
Langtidseffekter (utover 3 måneder) er ikke vist ved bulimia nervosa.

Alle indikasjoner

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

Pediatrik 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. Dosen bør tilpasses med varsomhet på individuell basis for å behandle pasienten med lavest mulig effektiv dose.

Etter én til to uker kan dosen økes til 20 mg/dag. Det er minimalt med erfaringer fra kliniske utprøvinger med doser utover 20 mg/dag. Det er begrenset med data om 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).

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

Eldre

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

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 hvor samtidig medisinerings har et potensiale for å interagere med Fontex (se pkt. 4.5).

Seponeringssymptomer ved avslutning av Fontex-behandling: Brå avslutning bør unngås. Ved avslutning av Fontex-behandlingen 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 behandlingsslutt, bør det vurderes å gjenoppta den tidligere forskrevne dosen. Legen kan senere fortsette en mer forsiktig nedtrapping av dosen.

Administrasjonsmåte

Oral bruk.

Fluoksetin kan administreres som en enkeltdose eller deles opp i flere doser, med eller uten mat.

Etter seponering vil virkestoffet finnes i kroppen i noen uker. Dette bør det tas hensyn til ved oppstart eller seponering av behandlingen.

Legemiddelformene kapsel og dispergerbar tablett er bioekvivalente.

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 til bruk ved 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 behandlet med antidepressiva, sammenlignet med de som ble behandlet med placebo. Fontex skal kun brukes hos barn og ungdom fra 8 til 18 år til behandling av moderate til alvorlige depressive episoder og legemidlet skal ikke brukes for andre indikasjoner. Dersom man ut fra et klinisk behov likevel bestemmer seg for å behandle, bør pasienten overvåkes nøye med hensyn på suicidale symptomer. Det er begrenset med tilgjengelig erfaring med langtidseffekt på sikkerhet hos barn og ungdom, inkludert effekt på vekst og seksuell modning samt effekt på kognitiv -, emosjonell - og atferdsutvikling (se pkt. 5.3).

Det ble observert redusert høyde og vektøkning hos barn og ungdom behandlet med fluoksetin i en klinisk studie som pågikk i 19 uker (se pkt. 5.1). Det er ikke slått fast om det er en effekt på utvikling av normal voksen høyde. Muligheten av forsinkelser i 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 vekst eller pubertetsutvikling går saktere enn forventet 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 risikoene og fordelene ved behandlingen grundig med barnet/ungdommen og/eller deres foreldre.

Selvmed/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 tidlige stadiene av bedring.

Fontex 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-forlengesle 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 reversibel, ikke selektiv MAO-hemmer. Tilsvarende bør det gå minst 5 uker fra seponering av fluoksetin til behandlingsstart med en reversibel, 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 oppstått ved samtidig behandling med andre serotonerge legemidler (f.eks. L-tryptofan) og/eller nevroleptika. 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, forandringer 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. SSRIs/SNRIs kan øke risikoen for postpartumblødning (se punkter 4.6, 4.8). 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 klopazapin, fentiaziner, de fleste TCAs, acetylsalisylsyre, NSAIDs) eller andre legemidler som kan øke blødningsrisikoen, samt pasienter med kjente blødningsforstyrrelser (se pkt. 4.5).

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 krampeanfallet. 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 få 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 insulin og/eller doseringen av 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 progredierende systemiske reaksjoner, også alvorlige (som involverer hud, nyrer, lever eller lunger) er rapportert. Dersom det forekommer utslett eller andre mulige allergiske reaksjoner hvor alternativ etiologi ikke kan bestemmes, bør fluoksetin seponeres.

Vekttap

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

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 ble 17 % i fluoksetin- og 12 % i placebogruppen karakterisert som 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 insomnia og intense drømmer), asteni, agitasjon eller angst, kvalme og/eller oppkast, skjelvinger og hodepine er de vanligste rapporterte reaksjonene. Disse symptomene er generelt milde eller moderate, men noen pasienter får symptomer med kraftig intensitet. Symptomene inntreffer vanligvis i løpet av de første dagene etter avsluttet behandling. Generelt er disse symptomene selvbegrensende og forsvinner innen to uker, men hos noen pasienter kan de vare lengre (2-3 måneder eller lengre). Det anbefales derfor at avslutning av Fontex-behandlingen foretas ved gradvis nedtrapping

over en periode på minst en til to uker, i overensstemmelse med pasientens behov (se pkt. 4.2 Seponeringssymptomer ved avslutning av Fontex-behandling).

Mydriasis

Mydriasis er rapportert i tilknytning til bruk av fluoksetin. Forsiktighet bør derfor utvises når fluoksetin forskrives til pasienter med forhøyet intraokulært trykk eller risiko for akutt trangvinkelglaukom.

Seksuell dysfunksjon

Selektive serotoninreopptakshemmere (SSRIer) kan forårsake symptomer på seksuell dysfunksjon (se pkt. 4.8). Det er rapportert langvarig seksuell dysfunksjon der symptomene har vedvart selv etter seponering av SSRIene.

Mannitol

Kan ha en lakserende effekt.

Sorbitol

Dette legemidlet inneholder 6,71 mg sorbitol i hver tablett.

Tilleggs effekten av samtidig administrerte legemidler som inneholder sorbitol (eller fruktose) og inntak av sorbitol (eller fruktose) gjennom dietten skal tas i betraktning.

Innholdet av sorbitol i legemidler til oral bruk kan påvirke biotilgjengeligheten til andre legemidler til oral bruk som administreres samtidig.

På grunn av tilstedeværelsen av sorbitol, bør pasienter med sjeldne arvelige problemer med fruktoseintoleranse ikke ta dette legemidlet.

Benzylalkohol

Dette legemidlet inneholder 0,20 mg benzylalkohol i hver 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 hos gravide og ammende, på grunn av risikoen for opphopning og toksisitet (metabolsk acidose).

Natrium

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

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

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).

Kontrainiserte kombinasjoner

Irreversible, ikke-selektive monoaminoksidasehemmere (f.eks. iproniazid): Noen tilfeller av alvorlige og noen ganger fatale reaksjoner er rapportert hos pasienter som behandles med et SSRI i kombinasjon med en irreversibel, ikke selektiv monoaminoksidasehemmer (MAOI).

Disse tilfellene lignet 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 med mulige hurtige 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, bør behandling med fluoksetin først startes 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.

Metoprolol ved hjertesvikt: Det er risiko for metoprololbivirkninger, inkludert sterk bradykardi, ettersom fluoksetin hemmer metabolisme av metoprolol (se pkt. 4.3.).

Ikke anbefalte kombinasjoner

Tamoksifen: Det er rapportert farmakokinetisk interaksjon mellom CYP2D6-hemmere og tamoksifen med 65-75 % reduksjon i plasmakonsentrasjoner av en av de mer aktive formene av tamoksifen, endoksifen. Redusert effekt av tamoksifen ved samtidig behandling med visse SSRI-preparater er rapportert i noen studier. Ettersom en redusert effekt av tamoksifen ikke kan utelukkes, bør kombinasjon med potente CYP2D6-hemmere (inkludert fluoksetin) unngås dersom det er mulig (se pkt. 4.4).

Alkohol: I studier økte fluoksetin ikke alkoholnivåer i blodet og forsterket ikke effekten av alkohol. Allikevel frarådes kombinasjon av SSRI-behandling og alkohol.

MAO-A-hemmere inkludert linezolid og metyltinioniumklorid (methylenblått): Risiko for serotonergt syndrom inkludert diaré, takykardi, svetting, tremor, forvirring eller koma. Dersom kombinasjon av fluoksetin og disse virkestoffene ikke kan unngås, bør pasienten følges nøye og startdosen av kombinasjonspreparatene bør være de laveste anbefalte dosene (se pkt. 4.4).

Mekvitazin: Fluoksetin hemmer metabolismen. Dette kan medføre en økt risiko for bivirkninger av mekvitazin (f.eks. QT-forlengelse).

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 legemidlet som tas samtidig og for overvåking av klinisk status.

Serotonerge legemidler (litium, tramadol, triptaner, tryptofan, selegilin (MAO-B-hemmer), johannesurt (Hypericum perforatum)): Det er rapportert lette tilfeller av serotonergt syndrom når SSRI-preparater ble gitt i kombinasjon med legemidler som også har en serotonerg effekt. Forsiktighet bør utvises når fluoksetin kombineres med disse legemidlene og en tettere og hyppigere klinisk overvåking gjennomføres (se pkt. 4.4).

Forlengt QT- intervall: Det er ikke utført farmakokinetiske og farmakodynamiske studier med fluoksetin og andre legemidler som forlenger QT-intervallet. En additiv effekt av fluoksetin og disse legemidlene kan ikke utelukkes. Forsiktighet bør utvises ved samtidig administrering av fluoksetin og legemidler som forlenger QT-intervallet, slik som klasse IA og -III antiarytmika, antipsykotika (f.eks. fenotiazinderivater,

pimozid, haloperidol), trisykliske antidepressiva, visse antimikrobielle legemidler (f.eks. sparfloksacin, moksifloksacin, erytromycin IV, pentamidin), malariabehandling, spesielt halofantrin og visse antihistaminer (astemizol, mizolastin) (se pkt. 4.4, 4.8 og 4.9).

Legemidler som påvirker hemostasen (orale antikoagulantia uavhengig av virkningsmekanisme, blodplatehemmere, inkludert acetylsalisylsyre og NSAIDs): Risiko for økt blødning. Klinisk overvåkning og hyppigere monitorering av INR med orale antikoagulantia bør gjennomføres. Justering av dose under og etter behandling med fluoksetin kan være nødvendig (se pkt. 4.4 og 4.8).

Cyproheptadin: Det foreligger enkeltstående caserapporter om redusert antidepressiv effekt av fluoksetin ved kombinasjon med cyproheptadin.

Legemidler som induserer hyponatriemi: Hyponatriemi er en bivirkning av fluoksetin. Kombinasjon med andre stoffer forbundet med hyponatremi (f.eks. diuretika, desmopressin, karbamazepin og okskarbazepin) kan gi økt risiko (se pkt. 4.8).

Legemidler som senker den epileptogene terskelen: Kramper er en bivirkning av fluoksetin. Kombinasjon med andre virkestoffer som kan senke terskelen for krampeanfallet (f.eks. TCAer, andre SSRI-preparater, fenotiazin, butyfenoner, mefloquin, kloroquin, bupropion, tramadol) kan medføre økt risiko.

Andre legemidler som metaboliseres via CYP2D6: Fluoksetin er en potent hemmer av CYP2D6-enzymet. Samtidig behandling med andre legemidler som metaboliseres via CYP2D6 kan føre til legemiddelinteraksjoner. Dette gjelder særlig legemidler med smal terapeutisk indeks (som flekainid, propafenon og nebivolol) og de som titreres, men også atomoksetin, karbamazepin, trisykliske antidepressiva og risperidon. De bør initieres ved, eller justeres til den lave enden av doseintervallet. Dette gjelder også for pasienter som har tatt fluoksetin 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 fluoksetin-eksponering er i området 2/100 sammenlignet med forventet forhold for 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 graviditeten, kan øke risikoen for vedvarende pulmonal hypertensjon hos nyfødte (PPHN). Den observerte risikoen var anslagsvis 5 tilfeller per 1000 graviditeter. I den øvrige befolkningen er forekomsten 1-2 tilfeller av PPHN per 1000 graviditet.

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).

Fluoksetin bør ikke brukes under graviditeten med mindre den kliniske tilstanden til kvinnen krever behandling med fluoksetin og dette rettferdiggjør den potensielle risikoen til fosteret. Brå seponering bør unngås under graviditeten (se pkt. 4.2 Dosering og administrasjonsmåte). Hvis fluoksetin brukes under graviditeten bør forsiktighet utvises, spesielt mot slutten av graviditeten eller umiddelbart før fødselen begynner. Dette skyldes at 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 seponeringssyndrom. Tiden før dette viser seg og varigheten av symptomene kan være relatert til den lange halveringstiden til fluoksetin (4-6 dager) og til den aktive metabolitten norfluoksetin (4-16 dager).

Amming

Fluoksetin og den aktive metabolitten norfluoksetin utskilles i morsmelk hos mennesker. Det er rapportert om bivirkninger hos barn som dies. 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

Data fra dyrestudier har vist at fluoksetin kan påvirke spermkvaliteten (se pkt. 5.3). I mennesker er det for noen SSRI-preparater rapportert tilfeller som viste at effekt på spermkvaliteten er reversibel. Innvirkning på fertilitet hos mennesker har hittil ikke blitt testet.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Fontex har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Fluoksetin påvirker ikke psykomotoriske egenskaper hos friske frivillige. Psykoaktive legemidler kan likevel påvirke vurderingsevne eller ferdigheter. Pasienter bør rådes til å unngå bilkjøring eller betjening av farlige maskiner til de er rimelig sikre på at evnen til dette ikke er påvirket.

4.8 Bivirkninger

a. Oppsummering av sikkerhetsprofil

De vanligst rapporterte bivirkningene hos pasienter behandlet med fluoksetin var hodepine, kvalme, søvnløshet, utmattelse og diaré. Bivirkninger kan avta i intensitet og frekvens ved kontinuerlig behandling og vil generelt ikke medføre seponering.

b. Tabell over bivirkninger

Tabellen nedenfor angir bivirkninger observert med fluoksetin behandling hos voksne og pediatriske populasjoner. Noen av bivirkningene er felles med andre SSRI-legemidler.

Følgende frekvensene er kalkulert 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>				
			Trombo-cytopeni Neutropeni Leukopeni	
<i>Forstyrrelser i immunsystemet</i>				
			Anafylaktisk reaksjon Serumsyke	
<i>Endokrine sykdommer</i>				
			Uhensiktsmessig sekresjon av antidiuretisk hormon	

Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Ikke kjent
<i>Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer</i>				
	Redusert matlyst ¹		Hyponatremi	
<i>Psykiatriske lidelser</i>				
Søvnløshet ²	Angst Nervøsitet Rastløshet Spenning Nedsatt libido ³ Søvnforstyrrelse 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 Smaksforstyrrelse Letargi Somnolens ⁷ Tremor	Psykomotorisk hyperaktivitet Dyskinesi Ataksi Balanseforstyrrelse Myoklonus Svekket hukommelse	Krampetrekning 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 (QTcF≥450 msec) ⁸		Ventrikkellarytmier inkludert Torsades de Pointes	
<i>Karsykdommer</i>				
	Flushing ⁸	Hypotensjon	Vaskulitt Vasodilatasjon	
<i>Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum</i>				
	Gjesping	Dyspné Epistaksis	Faryngitt Lungereaksjoner (inflammasjonsprosesser av varierende histopatologi og/eller fibrose) ¹⁰	
<i>Gastrointestinale sykdommer</i>				
Diaré Kvalme	Oppkast Dyspepsi Munntørrhet	Dysfagi Gastrointestinal blødning ¹¹	Smerter i øsofagus	
<i>Sykdommer i lever og galleveier</i>				
			Idiosynkratisk hepatitt	

Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Ikke kjent
<i>Hud- og underhudssykdommer</i>				
	Utslett ¹² Urtikaria Kløe Hyperhidrose	Alopesi Økt tendens til blåmerker Kaldsvette	Angioødem Ekkymose Fotosensitivitets- reaksjon Purpura Erythema multiforme Stevens-Johnson syndrom Toksisk epidermal nekrolyse (Lyells syndrom)	
<i>Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett</i>				
	Artralgi	Muskel-trekning	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 bødning ¹⁴ Erekttil dysfunksjon Ejakulasjons- forstyrrelse ¹⁵	Seksuell dysfunksjon ¹⁶	Galaktoré Hyperprolaktinemi Priapisme	Postpartumblødning ¹⁷
<i>Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet</i>				
Fatigue ¹⁸	Føle seg nervøs Kuldegysninger	Generell uvelhet (malaise) Føle seg unormal Kuldefølelse Varmefølelse	Blødninger i slimhinner	
<i>Undersøkelser</i>				
	Vekttap	Forhøyede transaminaser Forhøyet gammaglutamyltrans- ferase		

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

⁷ Inkluderer hypersomni, sedasjon

⁸ Basert på EKG-målinger fra kliniske studier.

⁹ Inkluderer hetetokt

¹⁰ Inkluderer atelektase, interstitiell lungesykdom, lungebetennelse

¹¹ Inkluderer hyppigst tannkjøttblødning, hematemese, hematochezia, rektalblødning, blodig diaré, melena og blødning fra magesår.

¹² Inkluderer erytem, eksfoliativt utslett, heteutslett, utslett, erytematøst utslett, follikulært utslett, generalisert utslett, makulært utslett, makulopapulært utslett, morbilliformt utslett, papulært utslett, pruritisk utslett, vesikulært utslett, umbilical erythema rash

¹³ Inkluderer pollakisuri

¹⁴ Inkluderer livmorhalsblødning, livmorforstyrrelser, livmorblødning, genitalblødning, menometroragi, menoragi, metroragi, polymenore, postmenopausal blødning, vaginalblødning

¹⁵ Inkluderer manglende ejakulasjon, ejakulasjonsdysfunksjon, prematur ejakulasjon, forsinket ejakulasjon, retrograd ejakulasjon

¹⁶ Vedvarer i noen tilfeller etter seponering

¹⁷ Denne bivirkningen har blitt rapportert for den terapeutiske klassen SSRIer/SNRIer (se punkter 4.4, 4.6)

¹⁸ Inkluderer asteni

c. Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

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

Benfrakturer: Epidemiologiske studier, hovedsakelig gjennomført i 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 Fontex-behandling: Det er vanlig at seponeringssymptomer inntreffer ved avslutning av fluoksetinbehandling. Svimmelhet, sensoriske forstyrrelser (inkludert parestesi), søvnforstyrrelser (inkludert insomnia og intense drømmer), asteni, agitasjon eller angst, kvalme og/eller oppkast, skjelvinger og hodepine er de vanligst rapporterte reaksjonene. Generelt er disse symptomene milde eller moderate og selvbegrensende, men hos noen pasienter er de av alvorlige intensitet og/eller pågår over lengre tid (se pkt. 4.4). Når behandling med Fontex ikke lenger er nødvendig anbefales det derfor at behandlingen avsluttes ved gradvis nedtrapping av dosen (se pkt. 4.2 og 4.4).

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

Bivirkninger som er sett spesifikt for, eller med en annen frekvens i denne populasjonen er beskrevet nedenfor. Frekvenser for disse hendelsene er basert på pediatrisk eksponering i kliniske studier (n = 610).

I kliniske studier på barn ble selvmordsrelatert atferd (selvmordsforsøk og suicidale tanker), fiendtlighet (rapporterte hendelser var: sinne, irritabilitet, aggresjon, agitasjon, aktiveringssyndrom), maniske reaksjoner, inkludert mani og hypomani (ingen tidligere episoder var rapportert hos disse pasientene) og neseblødning, var ofte rapportert og observert oftere blant barn og unge behandlet med antidepressiva sammenlignet med dem som ble behandlet med placebo.

Isolerte tilfeller av vekstretardasjon er rapportert etter klinisk bruk (se også pkt. 5.3).

I kliniske studier hos barn ble fluoksetinbehandling også assosiert med en reduksjon i nivået av alkalisk fosfatase.

Det har ved klinisk bruk blitt rapportert isolerte tilfeller av bivirkninger som potensielt indikerer forsinket seksuell modning eller seksuell dysfunksjon hos barn (se 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 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 endringer i CNS-status fra eksitasjon til koma. En overdose av fluoksetin er ytterst sjelden livsfarlig.

Håndtering

Overvåkning av hjertefunksjon og allmenntilstand er anbefalt samtidig med eventuell symptomatisk behandling. Ingen spesiell antidot er kjent.

Forsert diurese, dialyse, hemoperfusjon og plasmaferese har sannsynligvis ingen nytte. Aktivert 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 over lengre tid.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Selektiv serotoninreopptakshemmer. ATC-kode: N06AB03.

Virkningsmekanisme

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; histaminerge; muskarine; og GABA-reseptorer.

Klinisk effekt og sikkerhet

Depressive episoder: Det har blitt utført kliniske studier hvor pasienter med depressive episoder ble sammenlignet med placebo og aktive kontroller. Fontex har vist signifikant bedre effekt sammenlignet med placebo målt ved Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D). I disse studiene viste Fontex en signifikant høyere responsrate (definert som en 50 % reduksjon i HAM-D score) og remisjon, sammenlignet med placebo.

Doserespons: Studier med faste doser hos pasienter med depresjon viser 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 (3 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 ikke trekkes slutninger vedrørende langtidseffekter.

Premenstruell forstyrrelse: 2 placebokontrollerte studier ble utført hos pasienter med PMDD (premenstruell dysforisk forstyrrelse), diagnostisert i henhold til DSM-IV. Inkluderte pasienter hadde symptomer av en alvorlighetsgrad som hemmet sosial og arbeidsmessig funksjon samt relasjonen til andre mennesker. Pasienter som tok orale antikonseptiva ble ekskludert. I den første studien mottok pasientene kontinuerlig 20 mg daglig dosering i 6 sykluser, og effekt ble vist i de primære effektparametrene (irritabilitet, angst og dysfori). I den andre studien, med intermittent 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.

Pediatrik populasjon

Depressive episoder: Det har blitt utført kliniske studier på barn og ungdom i alderen 8 år og eldre versus placebo. Fontex, 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 fylte 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 fant man beskjeden effekt av fluoksetin. Responsraten (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 vs. 32 % for placebo, $P=0,013$ og 65 % for fluoksetin vs. 54 % for placebo, $P=0,093$). I disse to studiene var gjennomsnittlig absolutt endring i CDRS-R fra utgangspunktet til endepunktet 20 for fluoksetin vs. 11 for placebo, $P=0,002$, og 22 for fluoksetin vs. 15 for placebo, $P<0,001$.

Effekt på vekst, se pkt. 4.4 og 4.8:

19 ukers behandling viste at pediatrike 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 år eksponering for fluoksetin, viste pediatrike 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 mage-tarm-kanalen 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 plasmakonsentrasjon oppnås først etter flere ukers behandling. Steady-state konsentrasjonen etter langvarig behandling tilsvarer konsentrasjonen sett etter 4-5 uker.

Biotransformasjon

Fluoksetin har en ikke-lineær farmakokinetisk profil med first-pass 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 til stede i 5-6 uker etter seponering. Utskillelsen er hovedsakelig (60 %) via nyrene. Fluoksetin utskilles i morsmelk.

Spesielle populasjoner

Eldre

Kinetikkparametre endres ikke hos friske eldre sammenlignet med yngre individer.

Pediatrisk populasjon

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" plasmakonsentrasjon avhenger av kroppsvekt og er høyere hos barn med lav kroppsvekt (se pkt. 4.2). Som hos voksne akkumuleres fluoksetin og norfluoksetin betydelig etter multippel oral dosering, "steady-state"-konsentrasjon 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 en-dose 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 plasmanivået 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 i rotter forårsaket ikke fluoksetin bivirkninger med hensyn på parringen eller fertiliteten til rottene, var ikke teratogent og påvirket ikke vekst, utvikling eller reproduksjonsparametre 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 - juvenile

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 pediatrike pasienter. Ved 3 mg/kg/dag ble plasmanivået 0,04 til 0,5 ganger (fluoksetin) og 0,3 til 2,1 ganger (norfluoksetin) så høye som nivåene normalt observert i pediatrike pasienter.

En studie i juvenile mus har indikert at inhibisjon av serotonintransportøren hemmer vekst i beindannelsen. Dette funnet vil vise seg 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 hemming av serotonintransportørene har langvarig effekt på musenes atferd. Det er ingen informasjon tilgjengelig på om effekten er reversibel. Den kliniske relevansen av dette funnet er ukjent.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Mikrokrystallinsk cellulose
Sakkarinnatrium
Mannitol (E 421)
Sorbitol (E 420)
Anisaroma (inneholder små mengder benzylalkohol)
Peppermyn-tearoma (inneholder små mengder benzylalkohol)
Silika, kolloidal vannfri
Stivelse (pregelatinisert) (maisstivelse)
Natriumstearyl fumarat
Krysspovidon

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

2 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 30 °C.

6.5 Emballasje (type og innhold)

PVC/PE/PCTFE/aluminium blisterpakninger på 14, 20, 28, 30, 50, 56, 70 og 100 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ingen spesielle forholdsregler.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Eli Lilly Norge A.S
Innspurten 15
0663 Oslo

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER

95-3722

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

Dato for først markedsføringstillatelse: 13.10.1997
Dato for siste fornyelse: 01.04.2013

10. OPPDATERINGSDATO

01.02.2021

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Statens legemiddelverk
www.legemiddelverket.no