

1. LEGEMIDLETS NAVN

Fluoxetin Viatris 20 mg kapsler, harde

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver kapsel inneholder fluoksetinhydroklorid tilsvarende 20 mg fluoksetin.

Hjelpestoffer med kjent effekt: Laktosemonohydrat 140 mg

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Kapsel, hard

Kapselen består av en lysegrønn gjennomsiktig halvdel merket "FL20" og en lilla gjennomsiktig halvdel merket "α". Vekt ca. 249 mg.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Voksne:

Depresjon. Korttidsbehandling av bulimia nervosa i de tilfeller der pasienten ikke har hatt tilstrekkelig effekt av psykoterapi alene. Tvangslidelser.

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

Depresjon

Voksne og eldre: Anbefalt dose er 20 mg daglig. Dosen bør revurderes og om nødvendig justeres innen 3-4 uker etter behandlingsstart, og deretter når det anses 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).

Dosejusteringer bør foretas med forsiktighet på individuelt grunnlag, slik at pasientene får lavest mulige effektive dose.

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

Tvangslidelser

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 behandlingen med fluoksetin revurderes. Ved tilfredsstillende terapeutisk respons kan behandlingen fortsettes og dosen justeres på individuelt grunnlag. Det foreligger ingen systematiske studier som gir svar på behandlingsvarigheten. Tvangslidelser er en kronisk tilstand og det er rimelig å vurdere behandling utover 10 uker hos pasienter som responderer. Dosen justeres forsiktig på individuelt grunnlag til laveste effektive dose. Behov for behandlingen bør evalueres med jevne mellomrom. 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: Anbefalt dose er 60 mg daglig.

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.

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. 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 studier med doser utover 20 mg/dag. Det er begrensede data med hensyn til 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 daglig dose bør generelt ikke overstige 40 mg. Maksimal anbefalt dose er 60 mg daglig.

Nedsatt leverfunksjon

Lavere dose eller sjeldnere dosering (f.eks. 20 mg annenhver dag) bør vurderes hos pasienter med nedsatt leverfunksjon (se pkt. 5.2), eller hos pasienter hvor samtidig behandling har et interaksjonspotensiale med fluoksetin (se pkt. 4.5).

Seponeringssymptomer

Unngå brå seponering. Ved seponering av fluoksetin, bør dosen reduseres gradvis over en periode på minst 1-2 uker for å redusere risikoen for seponeringsreaksjoner (se pkt. 4.4 og 4.8). Hvis ikke-tolererbare symptomer oppstår etter en dosereduksjon eller etter seponering av behandlingen, kan det vurderes å gjenoppta den tidligere foreskrevne dosen. Legen kan deretter fortsette å redusere dosen, men mer gradvis.

Administrasjonsmåte

Kun til oral bruk. Kapslene svelges hele.

Fluoksetin kan administreres som enkeltdose eller oppdelte doser, med eller uten mat.

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

Legemiddelformene kapsler og dispergerbare tabletter er bioekvivalente.

4.3 Kontraindikasjoner

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

Fluoksetin er kontraindisert som kombinasjonsbehandling med irreversible, ikke-selektive monoaminoksidasehemmere (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

Bruk hos barn og ungdom under 18 år: Selvmordsrelatert adferd (selvmordsforsøk og selvmordstanker) og fiendtlighet (særlig aggresjon, opposisjonell adferd og sinne) ble oftere observert i kliniske studier blant barn og ungdom behandlet med antidepressiva, sammenlignet med de som ble behandlet med placebo. Fluoxetin Viatris skal kun brukes hos barn og ungdom fra 8 til 18 år til behandling av moderate til alvorlige depressive episoder, og ikke for andre indikasjoner. Dersom man ut fra et klinisk behov bestemmer seg for å behandle, bør pasienten overvåkes nøye med hensyn på selvmordsrelaterte symptomer. Det er begrenset tilgjengelig erfaring med langtidseffekt på sikkerhet hos barn og ungdom, inkludert effekt på vekst og seksuell modning samt effekt på kognitiv-, emosjonell- og adferdsutvikling (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 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 vekst eller pubertetsutvikling går saktere enn forventet skal det overveies å henvise pasienten til en barnelege.

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

Det er viktig at forskrivere diskuterer risiko og fordeler av behandling nøye med barnet/ungdommen og/eller deres foresatte.

Utslett og allergiske reaksjoner: Utslett, anafylaktoide reaksjoner og progredierende systemiske reaksjoner, også alvorlige som involverer hud, nyrer, lever eller lunge er rapportert. Dersom det forekommer utslett eller andre mulige allergiske reaksjoner hvor alternativ etiologi ikke kan bestemmes, bør fluoksetin seponeres.

Kramper: Det foreligger en potensiell risiko for kramper ved behandling med antidepressiva. Som med andre antidepressiva, bør fluoksetin introduseres med forsiktighet hos pasienter som tidligere har hatt krampeanfall. Behandlingen bør seponeres hos pasienter som utvikler kramper, eller der frekvensen av kramper øker. Fluoksetin bør unngås hos pasienter med ustabil sykdom med kramper/epilepsi og pasienter med kontrollert epilepsi bør nøye overvåkes.

Elektrosjokkbehandling (ECT): Det er i sjeldne tilfeller rapportert forlenget krampetid hos pasienter som får fluoksetin og ECT-behandling, og forsiktighet anbefales derfor.

Mani: Antidepressiva bør brukes med forsiktighet hos pasienter som tidligere har hatt episoder med mani/hypomani. Som med alle antidepressiva, bør fluoksetin seponeres hos enhver pasient som er på vei 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 som 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/minutt) ble sammenlignet med friske med normal nyrefunksjon.

Tamoksifen: Fluoksetin, en potent hemmer av CYP2D6, kan føre til redusert konsentrasjon av endoksifen, en av de viktigste aktive metabolittene til tamoksifen. Bruk av fluoksetin bør derfor unngås 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 slik 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), 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 behandling med fluoksetin, bør behandlingen seponeres og EKG utføres.

Vekttap: Vekttap kan forekomme hos pasienter som bruker fluoksetin, men dette er vanligvis proporsjonalt med kroppsvekten ved baseline.

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

Selv mord/selv mordstanker eller klinisk forverring: Depresjon er forbundet med økt risiko for selvmordstanker, selvskadning og selvmord (selvmordsrelaterte hendelser). Denne risikoen vedvarer til det oppnås signifikant bedring. Siden bedring ikke alltid oppstår i løpet av de første ukene av behandlingen, bør pasienter følges opp nøye inntil bedring inntreffer. Generell klinisk erfaring viser at risikoen for selvmord kan øke i de første fasene av bedringen.

Andre psykiatriske lidelser Fluoxetin Viatrix foreskrives for, kan også være forbundet med en økt risiko for selvmordsrelaterte hendelser. Disse lidelsene kan dessuten opptre i forbindelse med depresjon. Det bør derfor tas samme forholdsregler ved behandling av pasienter med andre psykiatriske lidelser, som for pasienter med depresjon.

Det er kjent at pasienter med en historie med selvmordsrelaterte hendelser eller som har betydelig grad av selvmordstanker før oppstart av behandlingen, har en større risiko for selvmordstanker og selvmordsforsøk. Disse pasientene bør derfor følges nøye under behandlingen. En meta-analyse av placebokontrollerte kliniske studier hos voksne pasienter med psykiatriske lidelser, viste en økt risiko for selvmordsrelatert adferd 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 adferd 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 forbundet med utviklingen av akatisi, kjennetegnet ved en subjektiv ubehagelig eller plagsom rastløshet og trang til å bevege seg, ofte ledsaget av en manglende evne til å sitte eller stå stille. Sannsynligheten for dette er størst i løpet av de første ukene av behandlingen. Hos pasienter som utvikler disse symptomene, kan en økning av dosen være skadelig.

Seponeringssymptomer ved avslutning av SSRI-behandling: Seponeringssymptomer er vanlig når behandlingen avsluttes, spesielt ved brå seponering (se pkt. 4.8). I kliniske studier ble det sett bivirkninger ved seponering av behandlingen hos ca. 60 % av pasientene både i fluoksetin- og placebogruppene. Av disse bivirkningene var 17 % i fluoksetingruppen og 12 % i placebogruppen av alvorlig grad.

Risikoen for seponeringssymptomer kan avhenge av en rekke faktorer, inkludert behandlingens varighet og dosering samt hastighet av dosereduksjon. Svimmelhet, sanseforstyrrelser (inkludert parestesi), søvnforstyrrelser (inkludert søvnløshet og intense drømmer), asteni, opphisselse eller angst, kvalme og/eller oppkast, tremor og hodepine er de vanligst rapporterte reaksjonene. Disse symptomene er vanligvis milde til moderate, men hos enkelte pasienter kan de imidlertid være kraftige. De forekommer vanligvis i løpet av de første 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 behandling med fluoksetin skal avsluttes, anbefales det derfor gradvis nedtrapping over en periode på minst 1-2 uker, i henhold til pasientens behov (se pkt. 4.2).

Blødninger: Det er rapportert 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 rapportert i sjeldne tilfeller. Forsiktighet anbefales hos pasienter bruker SSRIer, spesielt i kombinasjon med orale antikoagulantia, legemidler med effekt på platefunksjon (f.eks. atypiske antipsykotika som klozapin, fentiaziner, de fleste TCA-preparater, acetylsalisylsyre, NSAIDs) eller andre legemidler som kan øke blødningsrisikoen, samt hos pasienter med kjente blødningsforstyrrelser (se pkt. 4.5).

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

Serotonergt syndrom eller malignt nevroleptikasyndrom-lignende hendelser: Utvikling av serotonergt syndrom eller malignt nevroleptikasyndrom-lignende hendelser er i sjeldne tilfeller rapportert i forbindelse med fluoksetinbehandling, spesielt i kombinasjon med andre serotonerge legemidler (f.eks. L-tryptofan), visse opioider (slik som buprenorfin, buprenorfin/nalokson) eller nevroleptika (se pkt. 4.5). Disse syndromene kan føre til potensielt livstruende situasjoner og behandling med fluoksetin bør seponeres dersom slike tilstander (karakterisert ved en samling symptomer som hypertermi, rigiditet, myoklonus, autonom ustabilitet med mulig hurtig endring i vitale tegn, endringer i mental status som forvirring, irritabilitet og ekstrem agitasjon som kan utvikle seg til delirium og koma) oppstår, og adekvat symptomatisk behandling bør igangsettes.

Irreversible, ikke-selektive monoaminoksidasehemmere (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 monoaminoksidasehemmer (MAOH). Disse tilfellene minner om serotonergt syndrom (som kan ligne på og bli diagnostisert som malignt nevroleptikasyndrom). Cyproheptadin eller dantrolen kan være gunstig for pasienter med slike reaksjoner. Symptomer på legemiddelinteraksjon med en MAOH 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 MAOH (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 MAOH.

Seksuell dysfunksjon

Selektive serotonin reopptakshemmere (SSRIer)/serotonin- og noradrenalin reopptakshemmere (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.

Postpartumblødning

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

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

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).

Kontraindiserte kombinasjoner

Irreversible, ikke-selektive monoaminoksidasehemmere (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 monoaminoksidasehemmer (MAOH).

Disse tilfellene minner om serotonergt syndrom (som kan ligne på og bli diagnostisert som malignt nevroleptikasyndrom). Cyproheptadin eller dantrolen kan være gunstig for pasienter med slike reaksjoner. Symptomer på legemiddelinteraksjon med en MAOH 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 MAOH (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 MAOH.

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 overvåking, 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, buprenorfin, buprenorfin/nalokson, tramadol, triptaner, tryptofan, selegilin (MAOH-B), Johannesurt (Hypericum perforatum)): Lett serotonergt syndrom er rapportert når SSRIer er gitt samtidig med legemidler som også har serotonerg effekt. Forsiktighet bør derfor utvises ved kombinasjon av fluoksetin og disse legemidlene, med tettere og hyppigere klinisk overvåking (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, mizolastin) (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 overvåking og hyppigere overvåking 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: Enkeltilfeller 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 okskarbazepin) 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 SSRIer, 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: Enkelte epidemiologiske studier kan tyde på en økt risiko for kardiovaskulære misdannelser forbundet med bruk av fluoksetin i første trimester. Mekanismen er ukjent. Dataene antyder at risikoen for å få et spedbarn med en kardiovaskulær misdannelse etter maternal eksponering for fluoksetin er i området 2/100 sammenliknet med en forventet forekomst av slike misdannelser på anslagsvis 1/100 i den øvrige 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 svangerskap. I den øvrige befolkningen er forekomsten 1-2 tilfeller av PPHN per 1000 svangerskap.

Fluoksetin bør ikke brukes under graviditeten med mindre den kliniske tilstanden til kvinnen krever behandling med fluoksetin og dette rettferdiggjør den potensielle risikoen for fosteret. Brå seponering bør unngås under graviditeten (se pkt. 4.2). Hvis fluoksetin brukes under graviditeten bør forsiktighet utvises, spesielt mot slutten av graviditeten eller umiddelbart før fødselen begynner.. I tillegg til PPHN er følgende symptomer rapportert hos den nyfødte etter at moren har brukt fluoksetin i slutten av svangerskapet eller umiddelbart før fødsel: 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 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: Fluoksetin og den aktive metabolitten norfluoksetin utskilles i morsmelk. Det er rapportert bivirkninger hos barn som ammes. Dersom behandling med fluoksetin anses nødvendig, bør det vurderes å avslutte ammingen. Dersom amming likevel fortsettes bør lavest mulige 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

Fluoxetin Viartis 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 inntil de er rimelig sikre på at legemidlet ikke påvirker deres prestasjonsevne.

4.8 Bivirkninger

a) Sammendrag av sikkerhetsprofilen

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

b) 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 for 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 $< 1/1000$) og 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 ernæringsbetingede sykdommer</i>				
	Nedsatt matlyst ¹		Hyponatremi	
<i>Psykiatriske lidelser</i>				
Insomni ²	Angst Nervøsitet Rastløshet Spennings Nedsatt libido ³ , Søvnforstyrrelser Unormale drømmer ⁴	Depersonalisering Oppstemthet Euforisk humør Unormale tanker Unormal orgasme ⁵ Bruksisme 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 (QTcF ≥ 450 msec) 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	Faryngitt	

Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Ikke kjent
		Epistakse	Lungereaksjoner (inflammasjonsprosesser med varierende histopatologi og/eller fibrose) ¹⁰	
<i>Gastrointestinale sykdommer</i>				
Diaré Kvalme	Oppkast Dyspepsi Munntørrehet	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 Fotosensitivetsreaksjon Purpura Erythema multiforme Stevens-Johnsons 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 Vannlatingproblemer	
<i>Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer</i>				
	Gynekologisk blødning ¹⁴ Erekttil dysfunksjon Ejakulasjonsforstyrrelse ¹⁴	Seksuell dysfunksjon	Galaktorié Hyperprolaktinemi Priapisme	Postpartumblødning*
<i>Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet</i>				
Fatigue ¹⁶	Føle seg nervøs Kuldegysninger	Malaise Føle seg unormal Kuldefølelse Varmefølelse	Blødninger i slimhinner	
<i>Undersøkelser</i>				
	Vekttap	Forhøyde transaminaser Forhøyet gammaglutamyltransferase		

¹ Inkluderer anoreksi

² Inkluderer oppvåkning tidlig om morgenen, initial insomni (innsovningsproblemer), "middle insomni" (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, morbide tanker, selvskadende adferd.

Disse symptomene kan skyldes underliggende sykdom

⁷ Inkluderer hypersomni, sedasjon

⁸ Basert på EKG-målinger i kliniske studier

⁹ Inkluderer hetetokter

¹⁰ Inkluderer atelekase, interstitiell lungesykdom, pneumonitt

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

¹² 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

¹³ Inkluderer pollakiuri

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

¹⁵ Inkluderer ejakulasjonssvikt, nedsatt ejakulasjonsevne, for tidlig ejakulasjon, forsinket ejakulasjon, retrograd ejakulasjon

¹⁶ Inkluderer asteni

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

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 utført med pasienter i aldersgruppen 50 år og eldre, viser en økt risiko for beinfrakturer hos pasienter som bruker SSRI- og TCA-preparater. Mekanismen bak denne risikoen er ukjent.

Seponeringssymptomer ved avslutning av fluoksetinbehandling: Ved seponering av fluoksetin er det vanlig å oppleve seponeringssymptomer. Svimmelhet, sanseforstyrrelser (inkludert parestesi), søvnforstyrrelser (inkludert insomni og intense drømmer), asteni, opphisselse eller angst, kvalme og/eller oppkast, tremor og hodepine er de hyppigst rapporterte reaksjonene. Disse symptomene er vanligvis milde til moderate og er selvbegrensende, men hos enkelte pasienter kan de imidlertid være kraftige og/eller langvarige (se pkt. 4.4). Når behandling med fluoksetin ikke lenger er nødvendig, anbefales derfor en gradvis nedtrapping av dosen (se pkt. 4.2 og 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 selvordstanker), 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 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 er rapportert etter 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 er rapportert fra klinisk bruk hos barn og ungdom (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 overdosering har inkludert kvalme, oppkast, 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. Overdosering av fluoksetin er ytterst sjelden livsfarlig.

Håndtering

Overvåkning av hjertefunksjon 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. Aktivert kull, som kan brukes 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 overdosering. 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: Antidepressiva, selektiv serotoninreopptakshemmer,
ATC-kode: N06A B03

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 alfa 1-, alfa 2-, og beta-adrenerge-, serotonerge-, dopaminerge-, histaminerge-, muskarine- og GABA-reseptorer.

Klinisk effekt og sikkerhet

Depresjon: Kliniske studier hvor pasienter med depresjon er sammenlignet med placebo og aktive kontroller er utført. Fluoksetin har vist signifikant bedre effekt sammenlignet med placebo målt ved Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D). Fluoksetin viste en signifikant høyere responsrate (definert som en 50 % reduksjon i HAM-D score) og remisjon, sammenlignet med placebo.

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 forebyggelse 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 overspising og provoserte brekninger. Det kan ikke trekkes slutninger vedrørende langtids effekter.

Premenstruell forstyrrelse: 2 placebokontrollerte studier ble utført hos pasienter med PMDD (premenstruell dysforisk disorder), 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 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.

Pediatrik populasjon

Depressive episoder: Det er utført kliniske studier med barn og ungdom i alderen 8 år og eldre versus placebo. Fluoksetin, gitt som en dose på 20 mg, er vist å være signifikant mer effektiv enn placebo i to pivotale korttidsstudier, målt som reduksjon i "Childhood Depression Rating Scale-Revised" (CDRS-R) totalverdi 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 vedrørende sikkerhet og effekt etter 9 uker. Generelt ble det funnet 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 pediatriske personer behandlet med fluoksetin hadde gjennomsnittlig 1,1 cm mindre høydetilvekst ($p=0,004$) og 1,1 kg mindre vektøkning ($p=0,008$) enn personer som fikk placebo.

I en retrospektiv matchet, kontrollert observasjonsstudie med gjennomsnittlig 1,8 år 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 gastrointestinaltraktus etter oral administrering. Biotilgjengeligheten er uavhengig av matinntak.

Distribusjon

Fluoksetin bindes i høy grad til plasmaproteiner (ca. 95 %) og har uttalt distribusjon (distribusjonsvolum: 20-40 liter/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 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 (demetylfluoksetin) 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 brystmelk.

Spesielle populasjoner

Eldre

Kinetikkparametre endres ikke hos friske eldre sammenlignet med yngre individer.

Pediatrisk populasjon

Gjennomsnittlig fluoksetinkonsentrasjon hos barn er ca. 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 gjentatt 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 endose 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, mutagenitet eller nedsatt fertilitet i *in vitro* eller dyrestudier.

Studier på voksne dyr

I en to-generasjonsstudie 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 fôret ga doser på ca. 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.

Studier på juvenile dyr

En toksikologistudie på juvenile CD-roter viste at administrering av fluoksetinhydroklorid 30 mg/kg/dag på dag 21-90 etter fødselen resulterte i irreversibel testikkeldegenerering og nekrose, epididymal epitelial vakuolisering, 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). Betydningen av disse funnene for mennesker er ikke kjent. Rotter som fikk 30 mg/kg hadde også redusert femurlengde sammenlignet med kontrollene og degenerasjon, nekrose og

regenerasjon i skjelettmuskler. Ved 10 mg/kg/dag ble det oppnådd plasmanivåer hos dyr som var ca. 0,8-8,8 ganger (fluoksetin) og 3,6-23,2 ganger (norfluoksetin) høyere enn nivåene som vanligvis observeres hos pediatriske pasienter. Ved 3 mg/kg/dag ble det oppnådd plasmanivåer hos dyr som var ca. 0,04-0,5 ganger (fluoksetin) og 0,3-2,1 ganger (norfluoksetin) høyere enn nivåene som vanligvis observeres hos pediatriske pasienter.

En studie på juvenile mus har vist at hemming av seretonintransportøren hemmer vekst i beindannelsen. Dette funnet ser ut til å være støttet av kliniske funn. Reversibiliteten av denne effekten er ikke klarlagt.

I en annen studie på juvenile mus (som ble behandlet på dag 4-21 etter fødselen) ble det vist at hemming av serotonintransportøren hadde langtidseffekter på musens adferd. Det er ingen informasjon om hvorvidt effekten var reversibel. Den kliniske relevansen av dette funnet er ikke klarlagt.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Kapselinnhold:

Laktosemonohydrat
Maisstivelse
Silika, kolloidal vannfri
Talkum
Magnesiumstearat

Kapselskall:

Gelatin
Brilliantblått FCF (E 133)
Erytrosin (E 127)
Indigotin (E 132)
Kinolingult (E 104)
Titandioksid (E 171)

Trykkfarge:

Skjellakk
Propylenglykol (E 1520)
Konsentrert ammoniakkoppløsning
Sort jernoksid (E 172)
Kaliumhydroksid

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

4 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25 °C.

6.5 Emballasje (type og innhold)

HDPP-boks med HDPE/LDPE lokk
PVC/PVDC/Al-blister

Pakninger:
HDPE-boks: 100 stk.
Blisterpakning: 30 enpac.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ingen spesielle forholdsregler.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Viartis Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
Dublin
Irland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

96-1210

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 11. juni 1997
Dato for siste fornyelse: 11. juni 2002

10. OPPDATERINGSDATO

28.08.2023