

PRODUKTRESUMÉ

1 LÄKEMEDLETS NAMN

Fluoxetin Mylan 20 mg, kapsel, hård

2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje kapsel innehåller 20 mg fluoxetin (som fluoxetinhydroklorid)..

Hjälpämne med känd effekt

Varje kapsel innehåller 139,64 mg laktos

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3 LÄKEMEDELSFORM

Kapsel, hård

Kapslarna är ljusgröna/lila, märkta med "FL20" och "α"

4 KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Egentliga depressioner

Tvångssyndrom

Bulimi; som komplement till psykoterapi för att minska hetsätning och självrensning.

Barn och ungdomar från 8 års ålder:

Måttlig till svår egentlig depression, efter det att 4-6 behandlingstillfällen med psykologisk behandling inte gett resultat. Antidepressiv läkemedelsbehandling skall ges till barn eller ungdomar med måttlig till svår depression endast i kombination med samtidig psykologisk behandling.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Vuxna

Egentliga depressioner

Vuxna och äldre: Den rekommenderade dosen är 20 mg/dag. Den initiala dosen bör omprövas och vid behov justeras efter tre till fyra veckor och därefter då det bedöms kliniskt motiverat. Vid otillräcklig effekt av 20 mg kan dosen ökas gradvis upp till högst 60 mg trots att en ökad risk för biverkningar kan föreligga vid högre doser hos vissa patienter. Dosen skall anpassas noga för var individ och hållas på lägsta effektiva dos.

Antidepressiv medicinering bör fortgå i minst 6 månader för att uppnå symtomfrihet.

Tvångssyndrom

Vuxna och äldre: Den rekommenderade dosen är 20 mg/dag. Vid otillräcklig effekt av 20 mg efter två veckors behandling kan dosen ökas gradvis upp till högst 60 mg trots att en ökad risk för biverkningar kan föreligga vid högre doser hos vissa patienter. Om ingen förbättring ses inom 10 veckor bör fluoxetin-behandlingen omprövas. Om ett bra behandlingssvar erhålls kan behandlingen fortsätta vid en dos som är individuellt anpassad. Systematiska studier för att undersöka hur länge behandlingen skall fortgå saknas. Tvångssyndrom är ett kroniskt tillstånd och det är därför rimligt att fortsätta behandlingen längre än 10 veckor hos patienter som ger ett bra behandlingssvar. Dosen skall anpassas noga för varje individ och hållas på lägsta effektiva dos. Behovet av behandling skall utvärderas regelbundet. Vissa läkare rekommenderar samtidig beteendeterapi för patienter som svarat bra på farmakoterapi.

Effekt under längre tid (mer än 24 veckor) har inte visats för indikationen tvångssyndrom.

Bulimi

Vuxna och äldre: Rekommenderad dygnsdos är 60 mg. Effekt under längre tid (mer än 3 månader) har inte visats för indikationen bulimi.

Alla indikationer

Rekommenderad dos kan ökas eller minskas. Doser på mer än 80 mg/dag har inte systematiskt studerats.

Pediatrik population - Barn och ungdomar från 8 års ålder (måttlig till svår egentlig depression)

Behandlingen skall inledas och övervakas av specialist. Begynnelsedosen är 10 mg per dag. Eftersom 20 mg kapseln ej kan delas i två lika stora doser kan andra lämpliga styrkor och beredningsformer innehållande fluoxetin administreras vid behov av doser under 20 mg eller för patienter som inte kan svälja tabletter. Dosjusteringar ska göras försiktigt, på individuell basis, för att hålla patienten på lägsta effektiva dos.

Efter en till två veckor kan dosen ökas till 20 mg per dag. Erfarenhet från kliniska studier med doser större än 20 mg per dag är ringa. Det finns endast begränsad erfarenhet av behandling längre tid än 9 veckor.

Barn med låg kroppsvikt:

På grund av högre plasmanivåer hos barn med låg kroppsvikt kan den terapeutiska effekten uppnås med lägre doser (se avsnitt 5.2).

Hos barn som svarar på behandlingen bör behovet av fortsatt behandling bedömas efter 6 månader. Om ingen klinisk förbättring uppnås inom 9 veckor bör behandlingen omprövas.

Äldre

Försiktighet bör iaktas då dosen ökas, och dosen bör vanligtvis inte överskrida 40 mg/dag. Högst rekommenderade dos är 60 mg/dag.

En lägre dos eller mindre frekvent dosering (t ex 20 mg varannan dag) bör övervägas hos patienter med nedsatt leverfunktion (se avsnitt 5.2) eller hos patienter som intar andra läkemedel som potentiellt kan interagera med Fluoxetin Mylan (se avsnitt 4.5).

Utsättningssymtom vid avbrytande av behandling

Hastigt avbrytande av behandling bör undvikas. Då behandling med fluoxetin skall upphöra bör dosen minskas gradvis över en period av minst en till två veckor för att minska risken för utsättningssymtom (se avsnitt 4.4 och avsnitt 4.8). Om oacceptabla symtom uppstår efter en dosminskning eller i samband med behandlingens avslutande kan en återgång till den tidigare använda dosen övervägas. Därefter kan dosen åter minskas, i en mer gradvis takt.

Administreringsätt

För oral administrering.

Fluoxetin kan ges som enstaka dos eller uppdelad på flera doser och intas under eller mellan måltiderna.

När doseringen avbryts finns den aktiva substansen kvar i kroppen i veckor. Detta bör man betänka då behandling påbörjas eller avslutas.

4.3 Kontraindikationer

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

Fluoxetin är kontraindicerat i kombination med irreversibel, icke-selektiv MAO-hämmare (t.ex. iproniazid) (se avsnitt 4.4 och 4.5).

Fluoxetin är kontraindicerat i kombination med metoprolol som används vid hjärtsvikt (se avsnitt 4.5).

4.4 Varningar och försiktighet

Pediatrik population - Barn och ungdomar under 18 år

I kliniska studier förekom självmordsrelaterat beteende (självmordsförsök och självmordstankar) och fientlighet (främst aggression, trots och ilska) mer frekvent hos barn och ungdomar som behandlades med antidepressiva läkemedel än hos dem som behandlades med placebo. Fluoxetin skall endast användas vid behandling av barn och ungdomar i åldern 8 till 18 år vid måttlig till svår egentlig depression och inte på någon annan indikation. Om man på grundval av kliniska behov ändå beslutar om behandling skall patienten noggrant övervakas med avseende på eventuella självmordssymtom.

Dessutom finns endast begränsad information om säkerhet på lång sikt hos barn och ungdomar beträffande tillväxt och sexuell mognad samt kognitiv, känslomässig och beteendemässig utveckling.

I en klinisk studie på 19 veckor så observerades minskad längd och viktökning hos barn och ungdomar som behandlats med fluoxetin. Det har inte fastslagits om det finns någon påverkan på att uppnå normal vuxenlängd. Möjligheten att puberteten försenas kan inte uteslutas (se avsnitt 4.8). Tillväxt och den pubertala utvecklingen (längd, vikt och TANNER-skalan) bör därför övervakas under och efter behandling med fluoxetin. Om något av detta avtar bör remiss till en pediatriker övervägas.

I pediatrika studier rapporterades mani och hypomani frekvent (se avsnitt 4.8). Därför rekommenderas regelbunden övervakning av förekomsten av mani och hypomani. Fluoxetinbehandlingen ska avbrytas hos varje patient som går in i en manisk fas.

Det är viktigt att förskrivaren noga diskuterar risker och fördelar av behandlingen med barnet/ungdomen och/eller föräldrarna.

Utslag och allergiska reaktioner

Hudutslag, anafylaktiska reaktioner och progredierande systemiska reaktioner, ibland allvarliga (engagerande hud, njure, lever eller lunga) har rapporterats. Fluoxetin skall utsättas vid hudutslag eller andra allergiska symtom där en alternativ etiologi inte kan fastställas.

Kramper

Kramper utgör en potentiell risk med antidepressiva läkemedel. Liksom för andra antidepressiva läkemedel skall försiktighet iakttas vid insättande av fluoxetin till patienter med kramper i anamnesen. Behandlingen skall avbrytas hos alla patienter som får kramper eller där frekvensen av krampanfall ökar. Behandling med fluoxetin skall undvikas hos patienter med instabil krampsjukdom/epilepsi, och patienter med kontrollerad epilepsi skall noggrant övervakas (se avsnitt 4.5).

Elektrokonvulsiv behandling (ECT)

Sällsynta fall med långvariga kramper har rapporterats vid ECT-behandling, varför försiktighet tillråds.

Mani

Antidepressiva läkemedel skall användas med försiktighet till patienter med mani/hypomani i anamnesen. Liksom för andra antidepressiva medel skall fluoxetin utsättas hos alla patienter som går in i en manisk fas.

Lever/Njurfunktion

Fluoxetin metaboliseras i hög grad av levern och utsöndras av njurarna. Lägre dos, t ex dosering varannan dag, rekommenderas till patienter med betydande grad av leverdysfunktion. Patienter med svårt nedsatt njurfunktion (GFR < 10 ml/min), dvs dialyspatienter, visade ingen skillnad i plasmakoncentration av fluoxetin eller norfluoxetin jämfört med kontrollpersoner med normal njurfunktion, efter behandling med fluoxetin 20 mg per dag i 2 månader.

Tamoxifen

Fluoxetin, en potent hämmare av CYP2D6, kan leda till minskad koncentration av endoxifen, en av de viktigaste aktiva metaboliterna av tamoxifen. Därför bör fluoxetin, så långt det är möjligt, undvikas under tamoxifenbehandling (se avsnitt 4.5).

Hjärtsjukdom

Inga avvikelser i retledningssystemet, med hjärtblock som följd, kunde påvisas i EKG på 312 patienter som fick fluoxetin i dubbel-blinda studier. Försiktighet bör dock iakttas då klinisk erfarenhet vid akut hjärtsjukdom är begränsad.

Fall av förlängda QT-intervall och ventrikulär arythmi inklusive torsade de pointes har rapporterats efter att produkten börjat marknadsföras (se avsnitt 4.5, 4.8 och 4.9). Fluoxetin bör användas med försiktighet hos patienter med tillstånd som medfött förlängt QT-syndrom, ärftlig QT-förlängning eller andra kliniska tillstånd som predisponerar för arytmier (t.ex. hypokalemi, hypomagnesemi, bradykardi, akut hjärtinfarkt eller okompenserad hjärtsvikt) eller ökat exponering för fluoxetin (t.ex. leversvikt).

Om patienter med stabil hjärtsjukdom behandlas, bör en EKG-översyn övervägas innan behandlingen påbörjas. Om tecken på hjärtarytmi uppstår under behandlingen med fluoxetin ska behandlingen utsättas och en EKG-undersökning genomföras.

Viktnedgång

Viktnedgång kan inträffa hos patienter som får fluoxetin, och denna är i regel proportionell mot kroppsvikten vid början av behandlingen.

Diabetes

Hos patienter med diabetes kan behandling med ett SSRI ge förändringar i blodsockerkontrollen. Hypoglykemi har inträffat under behandling med fluoxetin och hyperglykemi har uppstått efter utsättande. Behandling med insulin och/eller perorala diabetesmedel kan erfordra en justering av dosen.

Suicid/suicidtankar eller klinisk försämring

Depression är associerat med en ökad risk för suicidtankar, självsador och suicid. Denna risk kvarstår tills signifikant förbättring inträtt. Eftersom förbättring kan utebli under de första behandlingsveckorna, eller uppträder ännu senare, bör patienten följas noggrant till dess förbättring sker. Det är en generell klinisk erfarenhet att suicidrisken kan öka under de tidiga förbättringsfaserna.

Andra psykiska tillstånd för vilka Fluoxetin Mylan förskrivs kan också vara associerade med ökad risk för suicidalt beteende. Dessa tillstånd kan dessutom vara komorbida med egentlig depression. De försiktighetsmått som iakttas vid behandling av patienter med egentlig depression bör därför också iakttas vid behandling av patienter med andra psykiatriska sjukdomar.

Det är känt att patienter som tidigare uppvisat suicidalitet eller patienter med påtagliga suicidtankar innan behandlingen påbörjas har en ökad risk för suicidtankar eller suicidförsök och bör observeras noga under behandlingen. En meta-analys baserad på placebo-kontrollerade kliniska studier av antidepressiva läkemedel hos vuxna patienter med psykiatriska sjukdomar påvisade en ökad risk för suicidalt beteende under behandlingen med antidepressiva läkemedel jämfört med placebo hos patienter yngre än 25 år.

Patienter som behandlas med antidepressiva läkemedel, och speciellt sådana som har en hög risk för suicidalt beteende, skall följas noga i de tidiga faserna av behandlingen och vid dosförändringar. Patienter (och vårdgivare) bör uppmanas att vara observanta på tecken till klinisk försämring, suicidalt beteende/suicidtankar eller andra beteendeförändringar och att omgående kontakta läkare om sådana tecken uppkommer.

Akatisi/psykomotorisk oro

Behandling med fluoxetin har associerats med utveckling av akatisi som karaktäriseras av en känsla av rastlöshet och psykomotorisk ständig oro, såsom oförmåga att ens sitta eller stå still. Det uppträder företrädesvis inom de första behandlingsveckorna. Hos patienter som utvecklar dessa symtom kan dosökning vara skadlig.

Utsättningssymtom vid avbrytande av behandling

Utsättningssymtom vid avbrytande av behandling är vanligt förekommande, särskilt om det har skett abrupt (se avsnitt 4.8). Ogynnsamma effekter vid utsättande av behandling har setts i kliniska försök hos ungefär 60% av patienterna i både fluoxetin- och placebogrupperna. Av dessa ogynnsamma effekter var 17% i fluoxetingruppen och 12% i placebogrupperna allvarliga till sin natur.

Risken för utsättningssymtom kan vara beroende av flera faktorer, inklusive behandlingens duration och dosering samt hastigheten med vilken dosen reduceras.

Yrsel, känselstörningar (inklusive parestesier), sömnstörningar (inklusive sömnlöshet och intensiva drömmar), asteni, agitation eller oro, illamående och/eller kräkningar, tremor och huvudvärk är de vanligast rapporterade reaktionerna. Vanligtvis är dessa symtom milda till moderata men kan hos vissa patienter vara svåra. De uppträder vanligtvis under de första dagarna efter avbrytande av behandling. I allmänhet är dessa symptom övergående och upphör vanligtvis inom 2 veckor, även om de hos vissa individer kan vara långvariga (2-3 månader eller mer). Det är därför tillrådligt att fluoxetin trappas ut gradvis under en period av åtminstone 1-2 veckor när behandlingen avslutas, beroende på patientens behov (se ”Utsättningssymtom vid avbrytande av behandling med fluoxetin”, avsnitt 4.2).

Blödningar

Blödningar i huden, t ex ekkymos och purpura, har rapporterats vid behandling med SSRI-läkemedel. Ekkymos har rapporterats som en mindre vanlig biverkan av fluoxetin. Andra blödningar (t ex gynekologiska blödningar, blödningar från mag-tarmkanalen och andra hud- och slemhinneblödningar) har rapporterats sällsynt. Försiktighet bör iaktas hos patienter som får SSRI-preparat, särskilt i kombination med orala antikoagulantia eller läkemedel som påverkar trombocytfunktionen (t ex atypiska neuroleptika som klozapin, fentiazinderivat, de flesta tricykliska antidepressiva, acetylsalicylsyra, icke-steroida antiinflammatoriska/antireumatiska medel (NSAID)) eller andra läkemedel som kan öka blödningsrisken och även hos patienter med känd blödningsbenägenhet (se avsnitt 4.5).

Mydriasis

Mydriasis har rapporterats i samband med fluoxetin, därför bör försiktighet iaktas vid förskrivning av fluoxetin till patienter med förhöjt intraokulärt tryck eller de som löper risk för akut trångvinkelglaukom.

Laktos

Fluoxetin Mylan innehåller laktos. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukosgalaktosmalabsorption.

Serotonergt syndrom eller reaktioner som liknar malignt neuroleptika-syndrom

I sällsynta fall har serotonergt syndrom eller reaktioner som liknar malignt neuroleptika-syndrom rapporterats i samband med fluoxetinbehandling, särskilt då det kombinerats med andra serotonerga läkemedel (bl a L-tryptofan) och/eller neuroleptika (se avsnitt 4.5). Eftersom dessa syndrom kan leda till potentiellt livshotande tillstånd, skall fluoxetin utsättas om de inträffar. Dessa reaktioner karaktäriseras av komplexa symtom som hypertermi, rigiditet, myoklonus, autonom instabilitet, eventuellt med snabba växlingar i vitala funktioner, förändringar i mental status som omfattar förvirring, irritabilitet och häftig agitation, vilka kan utvecklas till delirium och koma. Symtomatisk behandling skall insättas om detta inträffar.

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

Några fall av allvarliga och ibland dödliga reaktioner har rapporterats hos patienter som fått SSRI i kombination med en irreversibel icke-selektiv MAO-hämmare. Dessa fall var påminnande om serotonergt syndrom (vilket kan likna och diagnosticeras som malignt neuroleptika-syndrom). Sådana reaktioner kan behandlas med cyproheptadin eller dantrolen. Interaktion med en MAO-hämmare omfattar symtom som: hypertermi, rigiditet, myoklonus, autonom instabilitet, eventuellt med snabba växlingar i vitala funktioner, förändringar i

mental status som omfattar förvirring, irritabilitet och häftig agitation, vilka kan utvecklas till delirium och koma.

Därför är fluoxetin kontraindicerat i kombination med en irreversibel icke-selektiv MAO-hämmare (se avsnitt 4.3). På grund av att effekten av den senare varar i två veckor så får behandling med fluoxetin endast påbörjas två veckor efter behandling med en irreversibel, icke-selektiv MAO-hämmare. På samma sätt bör minst 5 veckor förflyta efter avslutad behandling med fluoxetin innan påbörjar en behandling med en irreversibel, icke-selektiv MAO-hämmare.

Sexuell dysfunktion

Selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI) / serotonin- och noradrenalinåterupptagshämmare (SNRI) kan orsaka symtom på sexuell dysfunktion (se avsnitt 4.8). Det har förekommit rapporter om långvarig sexuell dysfunktion där symtomen har kvarstått trots utsättning av SSRI-/SNRI-preparat.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

Halveringstid: Både fluoxetin och norfluoxetin har långa halveringstider (se avsnitt 5.2), vilket bör beaktas vid bedömning av farmakodynamiska eller farmakokinetiska interaktioner med andra läkemedel (t ex vid byte från fluoxetin till andra antidepressiva).

Kontraindicerade kombinationer:

Irreversibla, icke-selektiva MAO-hämmare (t.ex. iproniazid):

Några fall av allvarliga och ibland dödliga reaktioner har rapporterats hos patienter som fått SSRI i kombination med en irreversibel icke-selektiv MAO-hämmare. Dessa fall var påminnande om serotonergt syndrom (vilket kan likna och diagnosticeras som malignt neuroleptika-syndrom). Sådana reaktioner kan behandlas med cyproheptadin eller dantrolen. Interaktion med en MAO-hämmare omfattar symtom som: hypertermi, rigiditet, myoklonus, autonom instabilitet, eventuellt med snabba växlingar i vitala funktioner, förändringar i mental status som omfattar förvirring, irritabilitet och häftig agitation, vilka kan utvecklas till delirium och koma.

Därför är fluoxetin kontraindicerat i kombination med en irreversibel icke-selektiv MAO-hämmare (se avsnitt 4.3). På grund av att effekten av den senare varar i två veckor så får behandling med fluoxetin endast påbörjas två veckor efter behandling med en irreversibel, icke-selektiv MAO-hämmare. På samma sätt bör minst 5 veckor förflyta efter avslutad behandling med fluoxetin innan påbörjar en behandling med en irreversibel, icke-selektiv MAO-hämmare.

Metoprolol vid hjärtsvikt: risk för biverkningar av metoprolol, inklusive kraftig bradykardi, kan ökas på grund av en hämning av dess metabolism av fluoxetin (se avsnitt 4.3).

Ej rekommenderade kombinationer:

Tamoxifen: Farmakokinetisk interaktion mellan CYP2D6-hämmare och tamoxifen, som visar på en minskning av plasmanivåerna på 65-75% av en av de mer aktiva formerna av tamoxifen, d.v.s. endoxifen, har rapporterats i litteraturen. Minskad effekt av tamoxifen har rapporterats vid samtidig användning av vissa SSRI-antidepressiva i vissa studier. Eftersom en minskad effekt av tamoxifen inte kan uteslutas, bör samtidig administrering med potenta CYP2D6-hämmare (inklusive fluoxetin) om möjligt undvikas (se avsnitt 4.4).

Alkohol: Fluoxetin gav ingen förhöjning av alkoholhalten i blodet eller någon förstärkning av alkoholens effekter i konventionella undersökningar. Kombination av SSRI och alkohol rekommenderas dock ej.

MAO-A-hämmare inklusive linezolid och metyltioninklorid (metylenblått): risk för serotonergt syndrom inklusive diarré, takykardi, svettning, tremor, förvirring eller koma. Om samtidig användning av dessa verksamma ämnen med fluoxetin inte kan undvikas, bör en noggrann klinisk övervakning utföras och dessa verksamma ämnen bör inledas med de lägsta rekommenderade doser (se avsnitt 4.4).

Mequitazin: Risken för biverkningar i samband med mequitazine (såsom QT-förlängning) kan öka på grund av att fluoxetin hämmar dess metabolism.

Kombinationer som kräver försiktighet:

Fenytoin: I kombination med fluoxetin har förändringar i blodkoncentrationen observerats. I vissa fall har toxiska manifestationer förekommit. Man bör överväga konservativ titrering av det samtidigt administrerade läkemedlet och följa klinisk status.

Serotonerga läkemedel (litium, tramadol, triptaner, tryptofan, selegilin (MAO-B), Johannesört (Hypericum perforatum)): Det finns rapporter om lindrigt serotonergt syndrom när SSRI gavs med läkemedel som också har serotonerg effekt. Därför bör samtidig användning av fluoxetin och dessa läkemedel ske med försiktighet, och med närmare och tätare klinisk övervakning (se avsnitt 4.4). Kombination med triptaner kan dessutom innebära ytterligare risker som koronarvasokonstriktion och hypertoni.

QT-förlängning: Farmakokinetiska och farmakodynamiska studier mellan fluoxetin och andra läkemedel som förlänger QT-intervallet har inte utförts. En additiv effekt av fluoxetin och dessa läkemedel kan inte uteslutas. Därför bör samtidig administrering av fluoxetin och läkemedel som förlänger QT-intervallet, såsom klass IA och III antiarytmika, antipsykotika (t.ex. fentiazinderivat, pimozid, haloperidol), tricykliska antidepressiva, vissa antimikrobiella medel (t.ex. sparfloracin, moxifloxacin, erytromycin IV, pentamidin), antimalariabehandling särskilt halofantrin, vissa antihistaminer (astemizol, mizolastin), användas med försiktighet (se avsnitt 4.4, 4.8 och 4.9).

Läkemedel som påverkar hemostasen (oral antikoagulantia, oavsett mekanism, trombocyttaggregationshämmare inklusive acetylsalicylsyra och NSAID): risk för ökad blödning. Klinisk övervakning och tätare kontroller av INR med oral antikoagulantia bör genomföras. En dosjustering under behandling med fluoxetin och efter avslutad behandling kan vara lämpligt (se avsnitt 4.4 och 4.8).

Cyproheptadin: Det finns enstaka rapporterade fall av minskad antidepressiv effekt av fluoxetin vid användning i kombination med cyproheptadin.

Läkemedel som inducerar hyponatremi: Hyponatremi är en oönskad effekt av fluoxetin. Användning i kombination med andra läkemedel förknippade med hyponatremi (t.ex. diuretika, desmopressin, karbamazepin och oxkarbazepin) kan leda till en ökad risk (se avsnitt 4.8).

Läkemedel som sänker epileptogena tröskeln: Kramper är en oönskad effekt av fluoxetin. Användning i kombination med andra läkemedel som kan sänka kramptröskeln (t.ex. TCA,

andra SSRI, fenotiaziner, butyrofenoner, meflokin, klorokin, bupropion, tramadol) kan leda till en ökad risk.

Andra läkemedel som metaboliseras av CYP 2D6: Fluoxetin är en kraftig inhibitor av CYP 2D6-enzymet, därför kan samtidig administrering av läkemedel som också metaboliseras av detta enzymesystem leda till läkemedelsinteraktioner. Särskilt de som har ett snävt terapeutiskt index (som t ex flekainid, propafenon och nebivolol) och de som titreras, men också atomoxetin, karbamazepin, tricykliska antidepressiva och risperidon. De bör påbörjas vid eller justeras till den lägre delen av dosintervallet. Detsamma kan även gälla om fluoxetin har intagits under de fem föregående veckorna.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Några epidemiologiska studier visar en riskökning för kardiovaskulära missbildningar i samband med användning av fluoxetin under graviditetens första tre månader. Bakomliggande mekanism är okänd. Risken för kardiovaskulär defekt hos barnet efter maternell exponering av fluoxetin bedöms vara omkring 2 på 100, vilket kan jämföras med en förväntad risk på 1 av 100 hos patienter som ej behandlas med fluoxetin.

Epidemiologiska data tyder på att användning av SSRI vid graviditet, särskilt i slutet av graviditeten, kan öka risken för persistent pulmonell hypertension hos den nyfödde (PPHN). Den observerade risken var ungefär 5 fall per tusen graviditeter. Hos de som inte använder SSRI förekommer 1 till 2 fall PPHN per tusen graviditeter.

Fluoxetin ska användas under graviditet endast då tillståndet kräver att det är absolut nödvändigt att kvinnan behandlas med fluoxetin och den eventuella nyttan överväger den potentiella risken för fostret. Abrupt utsättning av behandlingen bör undvikas under graviditet (se avsnitt 4.2 "Dosering och administreringssätt"). Om fluoxetin används under graviditet tillråds försiktighet, särskilt under sen graviditet eller strax före förlossning, eftersom följande effekter har rapporterats hos nyfödda: irritabilitet, tremor, hypotoni, ihållande gråt, svårigheter att ammas eller sova. Dessa symtom kan tyda på antingen serotonerga effekter eller utsättningssyndrom. Tidpunkten för dessa symtom och varaktigheten kan relateras till den långa halveringstiden för fluoxetin (4-6 dagar) och dess aktiva metabolit, norfluoxetin (4-16 dagar).

Amning

Fluoxetin och dess metabolit norfluoxetin passerar över i modersmjölk. Biverkningar har rapporterats hos barn som ammas. Om behandling med fluoxetin bedöms nödvändig bör avbrytande av amningen övervägas. Om amningen fortsätter, bör lägsta effektiva dos förskrivas.

Fertilitet

Data från djurstudier har visat att fluoxetin kan påverka kvaliteten på sperma (se avsnitt 5.3). Fall från humanstudier med några SSRI preparat har visat att en påverkan på spermakvaliteten är reversibel.

Man har hittills inte sett någon påverkan på fertilitet hos människa.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Fluoxetin har inte visat sig påverka psykomotoriska funktioner hos friska försökspersoner, men alla psykofarmaka kan dock försämra omdömesförmåga och körskicklighet. Patienterna

skall rådas att undvika bilkörning och användning av farliga maskiner tills man är tillräckligt säker på att prestationsförmågan inte påverkas.

4.8 Biverkningar

De vanligast rapporterade biverkningarna hos patienter som behandlats med fluoxetin var huvudvärk, illamående, sömnlöshet, trötthet och diarré. Intensitet och frekvens av biverkningarna kan avta efter en tids behandling, och behandlingen behöver i allmänhet inte avbrytas på grund av biverkningar.

Tabellen nedan visar de biverkningar som observerats med fluoxetin behandling hos barn och vuxna populationer. Vissa av dessa biverkningar är gemensamt med andra SSRI.

Följande frekvenser har beräknats från kliniska studier på vuxna (n = 9297) och från spontanrapportering.

Frekvensangivelser: Mycket vanliga ($\geq 1 / 10$), vanliga ($\geq 1 / 100$, $< 1 / 10$), mindre vanliga ($\geq 1 / 1000$, $< 1 / 100$), sällsynta ($\geq 1 / 10000$, $< 1 / 1000$).

Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta
<i>Blodet och lymfsystemet</i>			
			Trombocytopeni Neutropeni Leukopeni
<i>Immunsystemet</i>			
			Anafylaktisk reaktion Serumsjuka
<i>Endokrina systemet</i>			
			Inadekvat insöndring av antidiuretiskt hormon
<i>Metabolism och nutrition</i>			
	Aptitminskning ¹		Hyponatremi
<i>Psykiska störningar</i>			
Insomni ²	Ångest Nervositet Rastlöshet Anspänning Minskad libido ³ Sömnstörningar Onormala drömmar ⁴	Depersonalisering Förhöjd sinnesstämning Euforisk sinnesstämning Onormala tankar Onormal orgasm ⁵ Bruxism Suicidala tankar och beteende ⁶	Hypomani Mani Hallucinationer Agitation Panikattacker Förvirring Stamning Agression
<i>Centrala och perifera nervsystemet</i>			
Huvudvärk	Koncentrations- svårigheter Yrsel Dysgeusi Letargi Somnolens ⁷ Tremor	Psykomotorisk hyperaktivitet Dyskinesi Ataxi Balansstörning Myoklonus Minnesförsämring	Kramper Akatisi Buccoglossalt syndrom Serotonergt syndrom
<i>Ögon</i>			

Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta
	Dimsyn	Mydriasis	
<i>Öron och balansorgan</i>			
		Tinnitus	
<i>Hjärtat</i>			
	Hjärtklappning QT-förlängning på EKG (QTcF \geq 450 msek) ⁸		Ventrikulär arytm inklusive Torsades de pointes,
<i>Blodkärl</i>			
	Rodnad ⁹	Hypotoni	Vaskulit Vasodilatation
<i>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</i>			
	Gäspningar	Dyspné Näsblödning	Faryngit Pulmonella komplikationer (inflammatoriska processer av varierande histopatologi och/ eller fibros) ¹⁰
<i>Magtarmkanalen</i>			
Diarré Illamående	Kräkningar Dyspepsi Muntorrhet	Dysfagi Gastrointestinala blödningar ¹¹	Esofageal smärta
<i>Lever och gallvägar</i>			
			Idiosynkratisk hepatit
<i>Hud och subkutan vävnad</i>			
	Hudutslag ¹² Utikaria Klåda Hyperhidros	Alopeci Ökad benägenhet för blåmärken Kallsvettning	Angioödem Ekkymos Fotosensitivitets- reaktion Purpura Erythema multiforme Stevens-Johnsons syndrom Toxisk epidermal nekrolys (Lyells syndrom)
<i>Muskuloskeletal systemet och bindväv</i>			
	Artralgi	Muskelryckningar	Myalgi
<i>Njurar och urinvägar</i>			
	Frekvent urinering ¹³	Dysuri	Urinretention Miktionsbesvär
<i>Reproduktionsorgan och bröstkörtel</i>			
	Gynekologisk blödning ¹⁴ Erektill dysfunktion Ejakulations- störningar ¹⁵	Sexuell dysfunktion	Galaktorré Hyperprolaktinemi Priapism
<i>Allmänna symptom och/eller symptom vid administreringsstället</i>			
Utmattning ¹⁶	Nervositet Frossa	Sjukdomskänsla Känna sig onormal Känna sig kall Känna sig varm	Mucosal blödning

Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta
<i>Undersökningar</i>			
	Viktminskning	Ökade transaminasvärden Ökat Gamma GT-värde	

¹ Inklusiv anorexi

² Inkluderar tidigt uppvaknande på morgonen, insomningssvårigheter (både initialt och under natten)

³ Inkluderar förlust av libido

⁴ Inkluderar mardrömmar

⁵ Inkluderar anorgasmi

⁶ Inkluderar genomfört självmord, depression med självmordstankar, avsiktlig självskada, självskadetankar, självmordsbeteende, självmordstankar, självmordsförsök, morbida tankar, självskadebeteende. Dessa symtom kan bero på underliggande sjukdom

⁷ Inkluderar hypersomni, sedation

⁸ Baserat på EKG-mätningar i kliniska provningar

⁹ Inkluderar värmevallningar

¹⁰ Inkluderar atelektas, interstitiell lungsjukdom, pneumoni

¹¹ Innehåller oftast gingivalblödning, hematemes, hematochezi, rektal blödning, hemorragisk diarré, melena, och magsårsblödning

¹² Inkluderar erytem, exfoliativa utslag, värmeutslag, utslag, erytematösa utslag, follikulära utslag, generella utslag, fläckvisa utslag, makula-papulösa utslag, mässlingliknande hudutslag, knotttriga utslag, kliande utslag, vesikulära utslag, erytemutslag i naveln

¹³ Inkluderar pollakisuri

¹⁴ Inkluderar cervixblödning, livmoderdysfunktion, uterinblödning, genital blödning, menometrorragi, menorrage, metrorragi, polymenorré, postmenopausal blödning, vaginal blödning

¹⁵ Inkluderar ejakulationssvikt, utlösningssvikt, tidig utlösning, fördröjd utlösning, retrograd ejakulation

¹⁶ Inkluderar asteni

Suicid / suicidtankar eller klinisk försämring: Fall av suicidtankar och suicidalt beteende har rapporterats under fluoxetinbehandling eller direkt efter avslutad behandling (se avsnitt 4.4).

Benfraktur: Epidemiologiska studier som främst har utförts på patienter 50 år och äldre, visar en ökad risk för benfrakturer hos patienter som behandlas med SSRI och TCA. Mekanismen som leder till risken är okänd.

Abstinenssymtom som kan uppkomma vid utsättande av fluoxetinbehandling

Avbrytande av fluoxetin medför ofta utsättningsymtom. Yrsel, känselstörningar (inklusive parestesier), sömnstörningar (inklusive sömnlöshet och intensiva drömmar), asteni, agitation eller ångest, illamående och/eller kräkning, tremor och huvudvärk är de vanligast rapporterade biverkningarna. I allmänhet är dessa symtom milda till moderata och upphör spontant, men hos vissa patienter kan de vara svåra och/eller ha förlängd duration (se avsnitt 4.4). Därför rekommenderas ett stegvis utsättande när behandling med fluoxetin ska avslutas (se avsnitt 4.2 och avsnitt 4.4).

Pediatrik population (se avsnitt 4.4)

Biverkningar som har observerats specifikt eller med en annan frekvens för denna population finns beskrivna nedan. Frekvensen för dessa händelser är baserade på exponering vid pediatrika kliniska provningar (n=610).

I pediatrika kliniska studier rapporterades självmordsbenäget beteende (självmordsförsök och självmordstankar), fientlighet (händelserna som rapporterades var ilska, irritation, aggression, agitation, aktiveringssyndrom), maniska reaktioner inkluderande mani och hypomani (inga tidigare episoder fanns rapporterade hos dessa patienter), och näsblod mer frekvent bland barn och ungdomar som behandlats med antidepressiva jämfört med dem som behandlats med placebo.

Enstaka fall av tillväxthämning har rapporterats från klinisk användning.

I pediatrika kliniska studier så associerades fluoxetinbehandling även med en minskning av alkaliskt fosfatas.

Enstaka fall av biverkningar som möjligen kan indikera en försenad könsmognad eller sexuell dysfunktion har rapporterats från pediatrik klinisk användning.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänt. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-risk förhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkan till (se detaljer nedan).

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Symtom

Överdoser med enbart fluoxetin har vanligtvis ett mildt förlopp. Symtomen inkluderar illamående, kräkning, kramper, kardiovaskulär dysfunktion, vilket inkluderar allt från asymtomatiska arytmier (inklusive nodal rytm och ventrikulära arytmier) eller EKG-förändringar som visar på QTc-förlängning till hjärtstillestånd (inklusive mycket sällsynta fall av torsades de pointes), pulmonell dysfunktion samt tecken på förändringar i CNS-status som kan variera från excitation till koma. Dödsfall i samband med överdosering av enbart fluoxetin har varit ytterst sällsynt.

Behandling

Övervakning av hjärt- och vitala funktioner rekommenderas tillsammans med allmän symptomatisk och understödande behandling. Det finns ingen specifik antidot.

Forcerad diures, dialys, hemoperfusion och transfusion har sannolikt ingen effekt. Aktivt kol, som kan användas tillsammans med sorbitol, kan vara lika effektivt eller effektivare än kräkning eller magsköljning. Vid behandling av överdosering bör man tänka på att flera läkemedel kan vara involverade. Patienter som har intagit stora kvantiteter av tricykliska antidepressiva och även har tagit eller nyligen tagit fluoxetin kan fordra längre tids medicinsk övervakning.

5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antidepressivum, selektiv serotoninåterupptagshämmare
ATC-kod N06AB03

Fluoxetin är en selektiv hämmare av serotoninåterupptaget, och detta anses sannolikt vara verkningsmekanismen. Fluoxetin har praktiskt taget ingen affinitet till andra receptorer som α_1 -, α_2 - och β -adrenerga receptorer, serotonerga, dopaminerga, histamin₁-, muskarin- och GABA-receptorer.

Egentliga depressioner: De kliniska studierna har utförts mot placebo och aktiva kontroller. Fluoxetin har visat signifikant bättre effekt än placebo mätt på Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D). I dessa studier visade fluoxetin en signifikant högre grad av klinisk respons (definierat som en 50-procentig reduktion på HAM-D-skalan) och remission, jämfört med placebo.

Tvångssyndrom: I korttidsstudier (kortare än 24 veckor) har fluoxetin visat signifikant bättre effekt än placebo. Effekt kunde visas vid dosen 20 mg per dag, men högre doser (40 eller 60 mg per dag) visade bättre respons. I långtidsstudier (tre korttidsstudier med förlängningsfas och en profylaktisk studie för att förhindra återfall) har ingen effekt visats.

Bulimi: I korttidsstudier (kortare än 16 veckor) av patienter i öppenvård som uppfyllde DSM-III-R-kriterier för bulimia nervosa, har fluoxetin 60 mg per dag visat signifikant bättre effekt än placebo, vad gäller reduktion av hetsätning och självrensning. Inga slutsatser kan dock dras vad beträffar långtidseffekt.

Två placebokontrollerade studier har genomförts hos patienter som uppfyllt Pre-Menstrual Dysphoric Disorder (PMDD) diagnoskriterier enligt DSM-IV. Patienterna inkluderades om de hade symtom som var av sådan svårighetsgrad att de försämrade de sociala funktionerna och påverkade arbetet samt relationer till andra personer. Patienter som använde p-piller exkluderades. I den första studien, där 20 mg gavs kontinuerligt i 6 cykler, konstaterades förbättring i de primära effektparametrarna (irritabilitet, oro och dysfori). I den andra studien med intermittent lutealfas-dosering (20 mg dagligen i 14 dagar) i 3 cykler, erhöles förbättring i den primära effektparametern (Daily Record of Severity Problems score). Definitiva slutsatser vad beträffar effekt och behandlingens längd kan dock ej dras från dessa studier.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Fluoxetin absorberas väl från mag-tarmkanalen efter oral administrering. Biotillgängligheten påverkas ej av födointag.

Distribution

Fluoxetin binds i hög grad till plasmaproteiner (cirka 95 %) och distribueras i stor omfattning (distributionsvolym: 20-40 l/kg). Jämviktskoncentrationen i plasma uppnås efter dosering i flera veckor. Jämviktskoncentrationen efter längre tids dosering är liknande den som ses efter 4-5 veckor.

Metabolism

Fluoxetin har en icke-linjär farmakokinetisk profil med första-passage-effekt i levern. Maximal plasmakoncentration uppnås i allmänhet 6-8 timmar efter administrering. Fluoxetin metaboliseras i stor utsträckning av det polymorfa enzymet CYP 2D6. Fluoxetin metaboliseras huvudsakligen i levern till den aktiva metaboliten norfluoxetin (demetylfluoxetin), genom demetylering.

Elimination

Halveringstiden för eliminationen är 4-6 dagar för fluoxetin och 4-16 dagar för norfluoxetin. Dessa långa halveringstider gör att läkemedlet finns kvar i kroppen 5-6 veckor efter det att

medicineringen upphört. Utsöndring sker huvudsakligen (omkring 60 %) via njurarna. Fluoxetin utsöndras i bröstmjölk.

Riskgrupper

- **Äldre:**

Kinetiken är ej förändrad hos friska äldre personer jämfört med yngre.

- **Nedsatt leverfunktion:**

Vid nedsatt leverfunktion (t.ex alkoholrelaterad cirros) förlängs fluoxetins och norfluoxetins halveringstider till 7 respektive 12 dagar. En lägre dos eller mindre frekvent dosering bör övervägas.

- **Nedsatt njurfunktion:**

Kinetiken förändrades ej, jämfört med friska försökspersoner, efter en engångsdos av fluoxetin till patienter med lätt och måttligt nedsatt njurfunktion samt patienter med fullständigt reducerad njurfunktion (anuri). Efter upprepad dosering kan dock en ökning av steady-state-nivån observeras.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Det finns inget som tyder på karcinogenicitet eller mutagenicitet i djurstudier eller *in vitro*.

Djurstudier hos unga djur

I en toxikologisk studie på unga CD-råttor gav administrering av 30 mg fluoxetinhydroklorid per kg och dag mellan dag 21 till 90 efter födelsen upphov till irreversibel testikeldegeneration och nekros, epitelial vakuolisering av epididymis, omogenhet och inaktivitet av honans reproduktionsorgan och nedsatt fertilitet. Försenad könsmognad förekom hos hanråttor (10 och 30 mg/kg/dag) och honråttor (30 mg/kg/dag). Betydelsen av dessa resultat för människa är okänd. Råttor som fick 30 mg/kg hade också kortare lårben jämfört med en kontrollgrupp samt degeneration, nekros och regeneration av skelettmuskulaturen. Uppnådda plasmanivåer hos djur var vid dosen 10 mg/kg/dag cirka 0,8 till 8,8 gånger (fluoxetin) respektive 3,6 till 23,2 gånger (norfluoxetin) högre än dem som sågs hos barn. Vid 3 mg/kg/dag var plasmanivåerna hos djur cirka 0,04 till 0,5 gånger (fluoxetin) respektive 0,3 till 2,1 gånger (norfluoxetin) högre än dem som uppnåts hos barn.

En studie på unga möss antyder att hämning av serotonintransportören förhindrar benbildningstillväxten. Detta förefaller stödjas av kliniska fynd. Huruvida effekten är reversibel har inte fastställts.

En annan studie på unga möss (behandlade dag 4 till 21 efter födelsen) har visat att hämning av serotonintransportören har långvariga effekter på mössens beteende. Det finns ingen information om denna effekt är reversibel. Klinisk relevans av detta fynd har inte fastställts.

Djurstudier hos vuxna djur

I en 2-generation råttreproduktions studie, gav inte fluoxetin upphov till några negativa effekter på parning eller fertilitet hos råttorna, var inte teratogent och påverkade inte tillväxt, utveckling, eller reproduktionen hos avkomman.

Koncentrationen fluoxetin i den mat som gavs till råttorna var ungefär ekvivalent med 1,5, 3,9 och 9,7 mg fluoxetin/kg kroppsvikt.

Hanmöss som behandlats dagligen under tre månader med fluoxetin i maten i doser ungefär ekvivalent med 31 mg/kg, visade minskad testikelvikt och hypospermatogenes. Dock överskred dessa doser, maximalt tolererad dos (MTD) eftersom man såg signifikanta tecken på toxicitet.

6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Laktosmonohydrat, majsstärkelse, kolloidal vattenfri kiseldioxid, talk, magnesiumstearat, briljantblått (E133), kinolingult (E104), titandioxid (E171), erytrosin (E127), indigokarmin (E132), natriumlaurylsulfat, gelatin, shellac, propylenglykol, ammoniak, koncentrerad och svart järnoxid (E172).

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

4 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25°C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

HDPE-förpackning med skruvlock av polypropylen (med tryckkänslig vadd) innehållande 30, 100 respektive 250 kapslar.

PVC/PVDC/Al blisterförpackning innehållande 100x1 kapslar.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Inga särskilda anvisningar.

7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Mylan AB
Box 23033
104 35 Stockholm

8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

13084

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 6 September 1996

Datum för den senaste förnyelsen: 22 November 2006

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2019-07-22