

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Fluoxetin Sandoz 20 mg dispergerbar tablett

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En tablett innehåller fluoxetinhydroklorid motsvarande fluoxetin 20 mg.

Hjälpämnen med känd effekt

Varje dispergerbar tablett innehåller 67,6 mg laktos (som monohydrat), 2 mg glukos och 27 mikrogram bensylalkohol.

Glukos 2 mg

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Dispergerbar tablett.

Fluoxetin Sandoz 20 mg dispergerbar tablett:

Vit, rund, bikonvex tablett med brytskåra på en sida.

Tabletten kan delas i två lika stora doser.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Vuxna

- 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 administreringssätt

Dosering

Vuxna

Egentliga depressioner

Vuxna och äldre: Den rekommenderade dosen är 20 mg per dag

Den initiala dosen bör omprövas och vid behov justeras efter 3 till 4 veckor och därefter då det bedöms kliniskt motiverat. Trots att en ökad risk för biverkningar föreligger vid högre doser hos vissa patienter, kan dosen vid otillräcklig effekt av 20 mg ökas gradvis upp till högst 60 mg (se avsnitt 5.1). Dosen skall anpassas noga för var individ och hållas på lägsta effektiva dos.

Patienter med depression ska behandlas under en tillräcklig period på minst 6 månader för att uppnå symtomfrihet.

Tvångssyndrom

Vuxna och äldre: Den rekommenderade dosen är 20 mg per dag.

Vid otillräcklig effekt av 20 mg kan dosen ökas efter två veckor och sedan gradvis upp till en dos på 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 fluoxetinbehandlingen 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 var 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 per dag har inte systematiskt studerats.

Pediatrisk population – Barn och ungdomar från 8 års ålder (måttlig till svår egentlig depression)

Behandlingen skall inledas och övervakas av specialist. Begynnelsesdosen är 10 mg/dag. Dosen skall anpassas noga för var individ och hållas på lägsta effektiva dos.

Efter en till två veckor kan dosen ökas till 20 mg/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 iakttas då dosen ökas, och dosen bör vanligtvis inte överskrida 40 mg per dag. Högst rekommenderade dos är 60 mg per dag.

Nedsatt leverfunktion

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 (se avsnitt 4.5).

Utsättningssymtom efter behandling med fluoxetin

Åbrupt utsättande skall undvikas. Då behandling med fluoxetin avslutas bör dosen gradvis minskas under minst en till två veckor för att reducera risken för utsättningsreaktioner (se avsnitt 4.4 och avsnitt 4.8). Om besvärliga symtom uppkommer efter reduktion av dosen eller då medicineringsperioden avslutas, bör man överväga att återinsätta tidigare förskrivna dos. Läkaren kan därefter fortsätta att minska dosen men i långsammare takt.

Administreringssätt

För oral administrering.

Tabletterna kan tas otuggade tillsammans med en tillräcklig mängd vätska i samband med måltider eller oberoende av dem. Tabletten kan också lösas upp i ett glas vatten, men då måste hela innehållet i glaset drickas upp.

Fluoxetin kan administreras som en dos eller uppdelat på flera doser och i samband med eller mellan måltider.

När administreringen avslutas, finns aktiv substans kvar i kroppen i flera veckor. Detta bör tas i beaktande när behandlingen inleds 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 irreversibla icke-selektiva MAO-hämmare (t.ex. iproniazid) (se avsnitten 4.4 och 4.5).

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

4.4 Varningar och försiktighet

Pediatrisk population – barn och ungdomar under 18 år

I kliniska studier förekom självmordrelaterat 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 att behandla en patient under 18 år, skall patienten noggrant övervakas med avseende på eventuella självmordssymtom.

Dessutom, föreligger endast begränsad data vad gäller säkerhet på lång sikt hos barn och ungdomar inkluderande effekter på tillväxt och mognad samt kognitiv, emotionell och beteendemässig utveckling (se avsnitt 5.3).

Minskad längdtillväxt och viktökning observerades hos barn och ungdomar som behandlades med fluoxetin i en klinisk studie på 19 veckor (se avsnitt 5.1). Det har inte fastställts om förmågan att uppnå normal vuxenlängd påverkas.

Försenad pubertet kan inte uteslutas (se avsnitt 5.3 och 4.8). Tillväxt och pubertetsutveckling (längd, vikt och utveckling på TANNER-skalan) bör därför följas under och efter behandling med fluoxetin. Om någon av dessa parametrar avtar bör man överväga att remittera till barnläkare.

I de kliniska studier som utförts på barn har mani och hypomani rapporterats som vanligt förekommande biverkningar (se avsnitt 4.8). Därför rekommenderas att regelbundet kontrollera om tecken på mani/hypomani utvecklas. Fluoxetinbehandlingen skall avbrytas hos alla patienter som går in i en manisk fas.

Det är viktigt att förskrivaren noga diskuterar risker och fördelar av behandlingen med barnet/tonåringen och/eller deras föräldrar.

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.

Suicid/suicidtankar eller klinisk försämring

Depression är associerat med en ökad risk för suicidtankar, självsador och suicid (självmordsrelaterade händelser). 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 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 placebokontrollerade kliniska studier av antidepressiva läkemedel hos vuxna patienter med psykiatriska sjukdomar påvisade en ökad risk för suicidalt beteende under behandling 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.

Kardiovaskulär påverkan

Fall av förlängda QT-intervall och ventrikulär arytmi, inklusive Torsades de Pointes, har rapporterats efter lanseringen (se avsnitt 4.5, 4.8 och 4.9).

Försiktighet bör iakttas när fluoxetin används av patienter med medfött förlängt QT-syndrom, ärftlig QT-förlängning eller andra kliniska riskfaktorer för arytmi (t.ex. hypokalemi, hypomagnesemi, bradykardi, akut hjärtinfarkt eller okompenserad hjärtsvikt) eller ökad exponering för fluoxetin (t.ex. leversvikt) eller samtidig behandling med läkemedel som kan inducera QT-förlängning och/eller Torsade de Pointes (se avsnitt 4.5).

Vid behandling av patienter med stabil hjärtsjukdom bör ett EKG övervägas innan behandlingen påbörjas.

Om tecken på hjärtarytmi uppstår under behandlingen med fluoxetin, ska behandlingen avslutas och ett EKG utföras.

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

Några allvarliga fall, ibland med dödlig utgång, har rapporterats hos patienter som fått SSRI kombinerat med en irreversibel, icke-selektiv monoaminoxidashämmare (MAO-hämmare).

Dessa fall påminnande om serotonergt syndrom (vilket kan blandas ihop med (eller diagnostiseras 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). Pga att MAO-hämmarens effekt kvarstår i 2 veckor får behandling med fluoxetin endast påbörjas om 2 veckor förflutit sedan behandling med en irreversibel, icke-selektiv MAO-hämmare avslutats. På samma sätt ska minst 5 veckor förflyta efter avslutad fluoxetinbehandling innan behandling med en irreversibel, icke-selektiv MAO-hämmare påbörjas.

Serotonergt syndrom eller reaktioner som liknar malignt neuroleptika-syndrom

I sällsynta fall har serotonergt syndrom eller reaktioner som liknar malignt neuroleptikas syndrom rapporterats i samband med fluoxetinbehandling, särskilt då det kombinerats med andra serotonerga läkemedel (bl a l-tryptofan och buprenorfin) 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.

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.

Blödningar

Blödningar från 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 hudoch slemhinneblödningar) har rapporterats sällsynt. Försiktighet bör iakttas 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. Försiktighet bör även iakttas hos patienter med känd blödningsbenägenhet (se avsnitt 4.5).

SSRI-/SNRI-läkemedel kan öka risken för postpartumblödning (se avsnitt 4.6 och 4.8).

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 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.

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).

Akatisi/psykomotorisk rastlöshet

Vid användning av fluoxetin kan akatisi utvecklas, vilket karaktäriseras av en subjektivt obehaglig eller ängslig rastlöshet och behov av att röra på sig, ofta med en oförmåga att sitta eller stå still. Sannolikheten för att detta inträffar är störst under de första behandlingsveckorna. Hos dessa patienter kan en ökning av dosen vara skadlig.

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.

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.

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.

Viktnedgång

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

Utsättningssymtom efter behandling med SSRI

Utsättningssymtom då behandlingen avslutas är vanliga, särskilt om behandlingen avslutas abrupt (se avsnitt 4.8). I kliniska försök observerades biverkningar vid behandlingens avslutande hos cirka 60 % av patienterna i både fluoxetin- och placebogruppen. Av dessa var 17 % i fluoxetingroupen och 12 % i placebogruppen allvarliga.

Risken för utsättningssymtom kan bero på flera faktorer som behandlingstid och dos samt hastighet med vilken dosen reduceras. Yrsel, sensoriska störningar (inkluderande parestesier), sömnstörningar (inkluderande sömnlöshet och livliga drömmar), asteni, agitation eller ångest, illamående och/eller kräkningar, tremor och huvudvärk är de vanligaste rapporterade biverkningarna. I allmänhet är dessa symtom lätta till måttliga men kan hos vissa patienter vara svårare. De uppträder oftast under de första dagarna efter behandlingens avslutande. Dessa symtom är vanligen självbegränsande och försvinner i allmänhet inom 2 veckor. Hos vissa individer kan de dock pågå under längre tid (2-3 månader eller längre). Det rekommenderas därför att dosen trappas ned gradvis vid behandlingens avslutande under en period av minst en till två veckor, enligt patientens behov (se "Utsättningssymtom efter behandling med fluoxetin" under avsnitt 4.2).

Mydriasis

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

Fluoxetin Sandoz 20 mg innehåller laktos, glukos, natrium och bensylalkohol

Detta läkemedel innehåller laktos och glukos. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per dispergerbar tablett, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

Detta läkemedel innehåller 27 mikrogram bensylalkohol per dispergerbar tablett. Bensylalkohol kan orsaka allergiska reaktioner. Stora volymer ska användas med försiktighet och endast om absolut nödvändigt, särskilt till patienter med nedsatt leverfunktion eller nedsatt njurfunktion och gravida eller ammande kvinnan p.g.a. risken för ackumulering och toxicitet (metabolisk acidosis).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Halveringstid: Både fluoxetin och norfluoxetin har långa halveringstider (se avsnitt 5.), 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 fatala reaktioner har rapporterats hos patienter som fått ett SSRI-preparat i kombination med en irreversibel icke-selektiv MAO-hämmare.

Dessa fall uppvisade tecken som påminner om serotonergt syndrom (som kan blandas ihop med eller diagnostiseras som malignt neuroleptikasyndrom). Cyproheptadin eller dantrolen kan vara till nytta för patienter som får sådana reaktioner. Symtom på läkemedelsinteraktioner med MAO-hämmare är: hypertermi, stelhet, myoklonus, autonom instabilitet med eventuella snabba växlingar i vitala funktioner, förändringar i mental status, t.ex. förvirring och häftig agitation som utvecklas till delirium och koma.

Därför är fluoxetin kontraindicerat i kombination med irreversibla icke-selektiva MAO-hämmare (se avsnitt 4.3). Eftersom effekten av irreversibla icke-selektiva MAO-hämmare varar i två veckor, får behandling med fluoxetin inledas tidigast 2 veckor efter utsättning av en irreversibel icke-selektiv MAO-hämmare.

På liknande sätt får behandling med en irreversibel icke-selektiv MAO-hämmare inledas tidigast 5 veckor efter utsättningen av fluoxetinbehandlingen.

Metoprolol för behandling av hjärtsvikt:

Risken för biverkningar av metoprolol, t.ex. kraftig bradykardi, kan vara förhöjd på grund av att fluoxetin hämmar dess metaboli (se avsnitt 4.3).

Kombinationer som inte rekommenderas

Tamoxifen:

Litteraturrapporter om farmakokinetisk interaktion mellan CYP2D6-hämmare och tamoxifen visar en 65–75 %-ig minskning i plasmakoncentrationen av de mera aktiva formerna av tamoxifen, d.v.s. endoxifen. Några studier har visat minskad effekt av tamoxifen har rapporterats vid samtidig användning av vissa antidepressiva av SSRI-typ. Eftersom en minskad effekt av tamoxifen inte kan uteslutas, ska samtidig administrering med potenta CYP2D6-hämmare (t.ex. fluoxetin) undvikas så långt det är möjligt (se avsnitt 4.4).

Alkohol:

Fluoxetin gav ingen förhöjning av alkoholhalten i blodet och ingen förstärkning av alkoholens effekter i konventionella undersökningar. Kombination av SSRI-preparat och alkohol rekommenderas dock inte.

MAO-A-hämmare, inkluderande linezolid och metyltioninklorid (metylenblått):

Risk för serotonergt syndrom med diarré, takykardi, svettning, skakningar, förvirring eller koma. Om samtidig användning av dessa aktiva substanser och fluoxetin inte kan undvikas, ska omsorgsfull klinisk uppföljning vidtas och behandling med de samtidiga läkemedlen inledas med längre doser än de rekommenderade (se avsnitt 4.4).

Mekitazin:

Risken för biverkningar av mekvetazin, t.ex. QT-förlängning, kan vara förhöjd på grund av att fluoxetin hämmar dess metaboli.

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 (t.ex. litium, tramadol, buprenorfin, triptaner, tryptofan, selegilin [MAO-B-hämmare], Johannesört [*Hypericum perforatum*]):*

Det har förekommit rapporter om lindrigt serotonergt syndrom när SSRI-preparat har getts tillsammans med andra läkemedel som också har en serotonerg effekt. Därför ska försiktighet vidtas vid samtidig användning av dessa läkemedel och fluoxetin. Dessutom krävs noggrannare och tätare kliniska kontroller (se avsnitt 4.4).

Förlängning av QT-intervallet:

Farmakokinetiska och farmakodynamiska studier med fluoxetin och andra läkemedel som förlänger QT-intervallet har inte genomförts. En additiv effekt av fluoxetin och dessa läkemedel kan inte uteslutas. Därför bör fluoxetin användas med försiktighet hos patienter som använder läkemedel som förlänger QT-intervallet, såsom antiarytmika av klass 1A och III, antipsykotika (t.ex. fenotiaziner, pimozid, haloperidol), tricykliska antidepressiva, vissa antimikrobiella läkemedel (t.ex. sparfloxacin, moxifloxacin, erytromycin IV, pentamidin), behandling av malaria, särskilt halofantrin, vissa antihistaminer (astemizol, mizolastin) (se avsnitten 4.4, 4.8 och 4.9).

Läkemedel som påverkar hemostasen (oral antikoagulanter oberoende av verkningsmekanism, trombocytaggregationshämmare, t.ex. acetylsalicylsyra och NSAID-läkemedel):

Risk för ökad blödning. Kliniska kontroller ska genomföras och vid användning av orala antikoagulanter även tätare INR-kontroller. En dosjustering under och efter fluoxetinbehandlingen kan vara lämpligt (se avsnitten 4.4 och 4.8).

Cyproheptadin:

Det har förekommit enstaka rapporter om fall av minskad antidepressiv aktivitet av fluoxetin när läkemedlet använts i kombination med cyproheptadin.

Läkemedel som inducerar hyponatremi:

Hyponatremi är en biverkning av fluoxetin. Användning i kombination med andra läkemedel som associeras med hyponatremi (t.ex. diuretika, desmopressin, karbamazepin och oxkarbazepin) kan leda till en förhöjd risk (se avsnitt 4.8).

Läkemedel som sänker kramptröskeln:

Krampanfall är en biverkning av fluoxetin. Användning i kombination med andra läkemedel som kan sänka kramptröskeln (t.ex. tricykliska antidepressiva, andra SSRI-preparat, fentiaziner, butyrofenoner, meflokin, klorokin, bupropion, tramadol) kan leda till en förhöjd risk.

Andra läkemedel som metaboliseras av CYP2D6:

Fluoxetin är en kraftig hämmare av CYP2D6-enzymet. Därför kan samtidig behandling med andra läkemedel som metaboliseras av detta enzymesystem orsaka läkemedelsinteraktioner. Sådana läkemedel är särskilt läkemedel med ett smalt terapeutiskt index (t.ex. flekanid, propafenon och nebivolol) och läkemedel som titreras samt atomoxetin, karbamazepin, tricykliska antidepressiva och risperidon. Behandling med dessa läkemedel bör inledas med eller justeras till lägre delen av dosintervallet. Detta kan också gälla om patienten tagit fluoxetin under de senaste 5 veckorna.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Detta läkemedel innehåller bensylalkohol (se avsnitt 4.4).

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-preparat under graviditet, särskilt i slutet av graviditeten, kan öka risken för persisterande pulmonell hypertension hos nyfödda (PPHN). Den observerade risken var cirka 5 fall per 1 000 graviditeter. I hela populationen förekommer 1–2 fall av PPHN per 1 000 graviditeter.

Fluoxetin ska användas under graviditet endast då tillståndet kräver 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). Om fluoxetin används under graviditet ska försiktighet iakttas, särskilt i slutet av graviditeten eller strax före förlossningen, eftersom vissa andra

effekter har rapporterats hos nyfödda: irritation, skakningar, hypotoni, ihållande gråt, svårigheter att suga eller sova. Dessa symtom kan tyda på antingen serotonerga effekter eller abstinenssyndrom. Tiden tills dessa symtom börjar och varaktigheten kan stå i samband med den långa halveringstiden för fluoxetin (4–6 dygn) och dess aktiva metabolit norfluoxetin (4–16 dygn).

Observationsdata tyder på ökad risk (mindre än en fördubbling) för postpartumblödning efter exponering för SSRI-/SNRI-läkemedel under den sista månaden före förlossningen (se avsnitt 4.4 och 4.8).

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 ingen eller obetydlig effekt förmågan att köra bil 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

a) Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De vanligaste rapporterade biverkningarna för patienter som behandlades 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.

b) Lista över biverkningar i tabellform

Tabellen nedan beskriver biverkningar av fluoxetinbehandling som setts hos vuxna och pediatrika populationer.

Några av dessa biverkningar är samma som rapporterats för andra SSRI-läkemedel.

Följande frekvenser har beräknats på basis av kliniska prövningar hos vuxna (n = 9297) och spontanrapportering.

Frekvensangivelser:

Mycket vanliga (≥ 1/10)
Vanliga (≥ 1/100, <1/10)
Mindre vanliga (≥ 1/1 000, <1/100)
Sällsynta (≥ 1/10 000, <1/1 000)
Ingen känd frekvens (förekommer hos okänt antal användare)

Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Ingen känd frekvens
<i>Blodet och lymfsystemet</i>				
			Trombocytopeni Neutropeni Leukopeni	
<i>Immunsystemet</i>				
			Anafylaktisk reaktion Serumsjukeliknande reaktion	
<i>Endokrina systemet</i>				
			Inadekvat insöndring av ADH	
<i>Metabolism och nutrition</i>				
	Aptitnedsättning ¹		Hyponatremi	
<i>Psykiska störningar</i>				
Insomni ²	Ångest Nervositet Rastlöshet Anspänning Minskad libido ³ Sömnproblem Abnorma drömmar ⁴	Depersonalisation Förhöjd sinnesstämning Euforisk sinnesstämning Onormala tankar Onormal orgasm ⁵ Bruxism Själv-mordstankar och självmordsbeteende ⁶	Hypomani Mani Hallucinationer Agitation Panikattacker Förvirring Stämning Aggression	
<i>Centrala och perifera nervsystemet</i>				
Huvudvärk	Uppmärksamhetsstörning Yrsel Dysgeusi Letargi Somnolens ⁷ Tremor	Psykomotorisk oro Dyskinesi Ataxi Balansstörning Myoklonus Försämrat minne	Kramper Akatisi Tardiv dyskinesi Serotonergt syndrom	
<i>Ögon</i>				
	Dimsyn	Mydriasis		
<i>Öron och balansorgan</i>				
		Tinnitus		
<i>Hjärtat</i>				
	Hjärtklappning EKG QT-förlängning (QTcF ≥ 450 msec) ⁸		Ventrikulär arytmi 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 Gastrointestinal blödning ¹¹	Esofageal smärta	
<i>Lever och gallvägar</i>				
			Idiosynkratisk hepatit	
<i>Hud och subkutan vävnad</i>				
	Utslag ¹² Urtikaria Klåda Hyperhidros	Alopeci Ökad benägenhet att få blåmärken Kallsvettning	Angioödem Ekkymos Fotosensitivitetsreaktion Purpura Erythema multiforme Stevens-Johnson 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 Blåstömnings- svårigheter	
<i>Reproduktionsorgan och bröstkörtel</i>				
	Gynekologisk blödning ¹⁴ Erektill dysfunktion Ejakulations- störningar ¹⁵	Sexuell funktions- störning	Galaktorré Hyperprolaktinemi Priapism	Postpartum- blödning ¹⁷
<i>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</i>				
Trötthet ¹⁶	Nervositet Frossa	Sjukdomskänsla Känna sig onormal Känna sig kall Känna sig varm	Slemhinneblödning	
<i>Undersökningar</i>				
	Viktminskning	Förhöjda transaminaser, förhöjd nivå gammaglutamyl- transferas		

¹ Inkluderar aptitlöshet.

² Inkluderar tidigt uppvaknande, insomningssvårigheter, nattliga uppvaknanden.

³ Inkluderar förlust av libido.

⁴ Inkluderar mardrömmar.

⁵ Inkluderar utebliven orgasm.

⁶ Inkluderar genomfört självmord, suicidal depression, avsiktlig självskada, självskadetankar, självmordsbeteende, självmordstankar, självmordsförsök, sjukliga 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, lunginflammation.

¹¹ Inkluderar oftast tandkötsblödning, blodiga kräkningar, blodig avföring, rektalblödning, blodig diarré, svart blod i avföringen och magsårsblödning.

¹² Inkluderar rodnad, fjällande utslag, värmeutslag, utslag, erytematösa utslag, follikulära utslag, generella utslag, makulära utslag, makulopapulösa utslag, mässlingliknande utslag, papulösa utslag, kliande utslag, vesikulära utslag, rodnande navelutslag.

¹³ Inkluderar pollakisuri .

¹⁴ Inkluderar cervixblödning, livmoderproblem, uterin blödning, genital blödning, menometrorragi, menorrage, metrorragi, polymenorré, postmenopausal blödning, vaginal blödning.

¹⁵ Inkluderar ejakulationssvikt, dysfunktionell ejakulation, prematur ejakulation, försenad ejakulation, retrograd ejakulation.

¹⁶ Inkluderar asteni.

¹⁷ Denna biverkning har rapporterats för den terapeutiska klassen SSRI-/SNRI-läkemedel (se avsnitt 4.4 och 4.6).

c) Beskrivning av utvalda biverkningar

Självmod/självmodstankar eller klinisk försämring: Fall av självmodstankar och självmodsbeteende har rapporterats under behandling med fluoxetin eller direkt efter avslutad behandling (se avsnitt 4.4).

Benbrott: Epidemiologiska studier som främst genomförts med patienter i åldern 50 år eller äldre visar en ökad risk för benbrott hos patienter som får SSRI-preparat och tricykliska antidepressiva. Mekanismen som orsakar denna risk är inte känd.

Utsättningssymtom efter fluoxetinbehandling:

Det är vanligt att utsättningssymtom uppträder då fluoxetinbehandlingen avslutas. Yrsel, sensoriska störningar (inkluderande parestesier), sömnstörningar (inkluderande sömnlöshet och livliga drömmar), asteni, agitation eller ångest, illamående och/eller kräkningar, tremor och huvudvärk är de vanligaste rapporterade biverkningarna. I allmänhet är dessa symtom lätta till måttliga och upphör av sig själv men hos vissa patienter kan de vara svårare och/eller långvariga (se avsnitt 4.4). Det rekommenderas därför att när behandling med fluoxetin inte längre behövs skall en gradvis nedtrappning av dosen göras (se avsnitt 4.2 och 4.4)

d) Pediatrisk population (se avsnitt 4.4 och 5.1)

Biverkningar som har rapporterats specifikt i denna population eller i en annan frekvens i denna population beskrivs nedan. Frekvenserna för dessa händelser baserar sig på pediatrisk exponering i kliniska studier (n = 610).

I kliniska studier som utförts på barn har självmodsförsök och självmodstankar) fientlighet (rapporterade händelser var: ilska, irritation, aggression, upphetsning aktiveringssyndrom), maniska reaktioner, bl.a. mani och hypomani (inga tidigare episoder hade rapporterats hos dessa patienter) och näsblödning rapporterades i mycket vanliga fall och observerats mera frekvent hos barn och ungdomar som behandlats med antidepressiva jämfört med dem som erhöill placebo.

Enstaka fall av hämmad längdtillväxt har rapporterats under klinisk användning (se också avsnitt 5.1).

I pediatrika studier associerades fluoxetinbehandling också med en sänkning av AFOS-värdena.

Biverkningar som möjligen kan indikera en försenad könsmodnad eller sexuell dysfunktion har rapporterats i några enstaka fall vid pediatrisk användning (se även avsnitt 5.3)

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning (se detaljer nedan).

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 indikerar QTc-förlängning till hjärtstillestånd (inklusive mycket sällsynta fall av torsade de Pointes), pulmonell dysfunktion och 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 symtomatisk och understödande behandling. Det finns ingen specifik antidot.

Påskyndad 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 överdoseringen 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: Selektiv serotoninåterupptagshämmare. ATC-kod N06AB03

Verkningsmekanism

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.

Klinisk effekt och säkerhet

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 av HAM-D-poäng) och remission, jämfört med placebo.

Dosrespons: I studier med fast dos på patienter med egentlig depression erhöles en flack dosresponskurva, vilket tyder på att användning av högre doser än de rekommenderade inte kommer att ge någon ökad effekt. I klinisk praxis har det dock visats att upptitrering kan vara fördelaktig för vissa patienter.

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-kriterierna för bulimia nervosa, har fluoxetin 60 mg per dag visat signifikant bättre effekt än placebo,

vad gäller reduktion av hetsätning, kräkningar och självrensning. Inga slutsatser kan dock dras vad beträffar långtidseffekt.

Pre-Menstrual Dysphoric Disorder: Två placebokontrollerade studier har genomförts hos patienter som uppfyllt Pre-Menstrual Dysphoric Disorder (PMDD) diagnoskriteria 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 of Problems score). Definitiva slutsatser vad beträffar effekt och behandlingens längd kan dock ej dras från dessa studier.

Pediatrik population

Egentlig depression:

Kliniska studier på barn och ungdom från 8 års ålder har utförts gentemot placebo. Fluoxetin 20 mg har visat sig vara signifikant mer effektiv än placebo i två pivotala korttidsstudier där reducering av totalpoängen på CDRS-R skalan (Childhood Depression Rating Scale-Revised) och CGI-I skalan (Clinical Global Impression of Improvement) uppmättes. I båda studierna uppfyllde patienterna kriterierna för måttlig till svår egentlig depression MDD(DSM-III eller DSM-IV) vid tre bedömningar av barnpsykiatriker. Effekten av fluoxetin i dessa studier kan bero på att patientpopulationen var selekterad (inget spontant tillfrisknande inom 3-5 veckor och kvarstående depression trots betydande vårdinsatser). Det finns endast begränsade data beträffande säkerhet och effekt från behandling längre än 9 veckor. I allmänhet var effekten av fluoxetin blygsam. Det påvisades en statistisk signifikant skillnad i responsfrekvens (primär effektvariabel, definierad som en 30-procentig nedgång i CDRS-R poäng) i en av de två pivotala studierna (58 % för fluoxetin jämfört med 32 % för placebo, $p=0,013$ respektive 65 % för fluoxetin jämfört med 54 % för placebo, $p=0,093$). I dessa två studier var de genomsnittliga absoluta förändringarna i CDRS-R från baseline till studiens slut: 20 för fluoxetin jämfört med 11 för placebo, $p=0,002$ respektive 22 för fluoxetin jämfört med 15 för placebo, $p<0,001$.

Effekt på tillväxten (barn och ungdomar), se avsnitt 4.4 och 4.8:

Efter 19 veckors behandling ökade de barn som i en klinisk studie behandlades med fluoxetin i genomsnitt 1,1 cm mindre i längd ($p=0,004$) och 1,1 kg mindre i vikt ($p=0,008$) än de som behandlades med placebo.

En retrospektiv kontrollerad observationsstudie där patienterna behandlats med fluoxetin i medeltal 1,8 år visade att det inte fanns någon skillnad i tillväxt hos de pediatrika patienterna mot förväntad längdtillväxt i jämförelse med de obehandlade kontrollerna (0,0 cm, $p=0,9673$).

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.

Eliminering

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 bröstmjolk.

Särskilda populationsgrupper

Äldre:

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

Pediatrisk population:

Den genomsnittliga fluoxetinkoncentrationen hos barn är cirka dubbelt så hög som den som ses hos ungdomar och den genomsnittliga norfluoxetinkoncentrationen är cirka 1,5 gånger högre. Plasmakoncentrationen vid steady state är beroende av kroppsvikt och är högre hos barn med låg kroppsvikt (se avsnitt 4.2). Liksom hos vuxna ackumuleras fluoxetin och norfluoxetin i stor utsträckning efter upprepade orala doser. Steady state koncentrationer uppnås inom 3 till 4 veckor vid daglig dosering.

Leverinsufficiens:

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

Njurinsufficiens:

Kinetiken förändrades ej, jämfört med friska försökspersoner, efter en engångsdos av fluoxetin till patienter med lätt och måttligt nedsatt njurfunktion samt sådana som saknar njurfunktion (anuri). Efter upprepade 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 vuxna djur

I en 2-generation rättreproduktions 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.

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 könsmodnighet 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 plasmanivån hos djur cirka 0,04 till 0,5 gånger (fluoxetin) respektive 0,3 till 2,1 gånger (norfluoxetin) högre än dem som uppnåddes 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.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Laktosmonohydrat
Mikrokristallin cellulosa
Pregelatiniserad majsstärkelse
Krospovidon
Kroskarmellosnatrium
Kiseldioxid, kolloidal vattenfri
Sackarinnatrium
Natriumcyklamat
Magnesiumstearat
Plommonarom (innehåller glukos, kiseldioxid, 1,2-propylenglykol, bensylalkohol)
Pepparmyntarom (innehåller maltodextrin, gummi arabicum)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

4 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

De dispergerbara tablettorna är förpackade i aluminium/aluminium blister i en kartong.

Förpackningsstorlekar:

7, 10, 14, 20, 28, 30, 60, 70, 100 och 100x1 dispergerbara tabletter

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

18088

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 04.02.2005

Datum för den senaste förnyelsen: 05.02.2010

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2024-02-02