

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Fluoxetine Vitabalans 20 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje tablett innehåller fluoxetinhydroklorid motsvarande 20 mg fluoxetin.
För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett.

Ljusgrön, rund, konvex tablett med brytskåra, diameter 9 mm.

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 självinducerade kräkningar.

Barn och ungdomar från 8 år och äldre:

Måttlig till svår egentlig depression, om depressionen inte svarar på psykologisk terapi efter 4-6 tillfällen. Antidepressiv medicin ska endast erbjudas till barn eller ungdomar med måttlig till svår depression i kombination med samtidig psykologisk terapi.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Egentliga depressioner

Vuxna och äldre: Rekommenderad dos är 20 mg per dag. Doseringen bör ses över och justeras vid behov inom 3 till 4 veckor efter behandlingsstart och därefter när det bedöms kliniskt relevant. Vid otillräcklig effekt av 20 mg kan dosen ökas gradvis upp till högst 60 mg (se avsnitt 5.1) trots att en ökad risk för biverkningar kan föreligga vid högre doser hos vissa patienter. Dosjustering ska göras försiktigt på individuell basis för att hålla patienten på lägsta effektiva dos.

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

Tvångssyndrom

Vuxna och äldre: Rekommenderad dos är 20 mg dagligen. 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

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

Fluoxetin kan ges som enstaka dos eller uppdelad på flera doser, i samband med eller mellan måltider.

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

Pediatrik population

Barn och ungdomar 8 års ålder (måttlig till svår egentlig depression)

Behandlingen ska påbörjas och övervakas av specialist. Startdosen är 10 mg per dag. 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 över 20 mg är minimal. Det finns endast begränsade data från behandlingar längre än 9 veckor.

Underviktiga barn

På grund av högre plasmanivåer hos underviktiga barn kan terapeutisk effekt nås vid lägre doser (se avsnitt 5.2).

För pediatrika patienter som svarar på behandling ska behovet av fortsatt behandling efter 6 månader utvärderas. Om ingen klinisk nytta uppnås inom 9 veckor ska behandlingen omprövas.

Äldre

Försiktighet bör iaktas då dosen ökas, och dosen bör vanligtvis inte överskrida 40 mg per dag. Högsta rekommenderade dos är 60 mg per 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 (se avsnitt 4.5).

Utsättningssymtom vid avbrytande av behandling med fluoxetin

Abrupt utsättning bör undvikas. När behandling med fluoxetin ska 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 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 minskas i långsammare takt.

Administreringssätt

Fluoxetine Vitabalans filmdragerade tabletter är endast för oral administrering.

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 - Användning hos 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 ska endast användas hos barn och ungdomar mellan 8 och 18 år för behandling av måttlig till svår egentlig depression och ska inte användas vid andra indikationer. Om man på grundval av kliniska behov ändå beslutar att behandla, ska patienten noggrant övervakas med avseende på uppkomst av självmordssymtom. Dessutom finns endast begränsade uppgifter om säkerhet på lång sikt hos barn och ungdomar, inklusive effekt på tillväxt, könsmognad och kognitiv, känslomässig och beteendemässig utveckling (se avsnitt 5.3).

I en 19-veckors klinisk studie sågs minskad längdtillväxt och viktökning hos barn och ungdomar som behandlades med fluoxetin (se avsnitt 5.1). Det har inte fastställts om det påverkar förmågan att nå normallängd som vuxen. Risker för försenad pubertet kan inte uteslutas (se avsnitt 5.3 och 4.8). Tillväxt och pubertetsutveckling (längd, vikt och utveckling på TANNER-skalan) ska därför övervakas under och efter behandling med fluoxetin. Om någonda är fördröjd ska en remiss till pediatriker övervägas.

I pediatrika studier rapporterades mani och hypomani som vanligt förekommande biverkningar (se avsnitt 4.8). Därför rekommenderas regelbunden övervakning för uppkomst av mani/hypomani. Fluoxetin ska sättas ut hos patienter som går in i manisk fas.

Det är viktigt att förskrivaren noga diskuterar riskerna och nyttan av behandlingen med barnet/den unga personen och/eller dess föräldrar.

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 iaktas 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.

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).

Kardiovaskulära effekter Fall av förlängda QT-intervall och ventrikulär arytm i 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 SSRI ge förändringar i blodsockerkontrollen. Hypoglykemi har inträffat under behandling med fluoxetin och hyperglykemi har uppstått efter utsättande. Dosjustering av insulin och/eller perorala diabetesmedel kan erfordras.

Suicid/suicidtankar eller klinisk försämring

Depression är associerat med en ökad risk för suicidtankar, självsador och suicid (självordsrelaterade 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 suicidal beteende. Dessa tillstånd kan dessutom vara komorbida med egentlig depression. De försiktighetsmått som iaktas vid behandling av patienter med egentlig depression bör därför också iaktas 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 suicidal 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 suicidal 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, suicidal beteende/suicidtankar eller andra beteendeförändringar och att omgående kontakta läkare om sådana tecken uppkommer.

Akatisi/psykomotorisk rastlöshet

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

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.

Utsättningssymtom vid avbrytande av SSRI-behandling

Utsättningssymtom vid avbrytande av behandling är vanligt förekommande, särskilt om det har skett abrupt (se avsnitt 4.8). I kliniska studier har biverkningar setts vid behandlingsavslut hos uppskattningsvis 60 % av patienterna i både fluoxetin- och placebogruppen. Av dessa biverkningar var 17 % i fluoxetingruppen och 12 % i placebogruppen svåra.

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 vanligaste 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 symtom övergående och upphör vanligtvis inom 2 veckor, även om de hos vissa individer kan vara långvariga (2-3 månader eller längre). Det rekommenderas därför att fluoxetin trappas ut gradvis under en period av minst en till två veckor, beroende på patientens behov (se ”*Utsättningssymtom vid avbrytande av behandling med fluoxetin*”, avsnitt 4.2).

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 hud- och slemhinneblödningar) har rapporterats i sällsynt fall. 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. Försiktighet bör även iaktas hos patienter med känd blödningsbenägenhet (se avsnitt 4.5).

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

Mydriasis

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

Serotonergt syndrom eller reaktioner som liknar malignt neuroleptika-syndrom

I sällsynta fall har serotonergt syndrom eller reaktioner som liknar malignt neuroleptikasyndrom 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.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Interaktionsstudier har endast genomförts hos 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, takykerdi, 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 fenytoin och följa klinisk status.

Serotonerga läkemedel (litium, tramadol, buprenorfin, triptaner, tryptofan, selegilin (MAO-B), Johannesört (Hypericum perforatum))

Fall av lindrigt serotonergt syndrom har förekommit då serotoninåterupptagshämmare har administrerats tillsammans 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).

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. sparfloxacin, 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 (orala antikoagulantia, oavsett mekanism, trombocyttaggregationshämmare inklusive acetylsalicylsyra och NSAID)

Risk för ökad blödning. Klinisk övervakning och tätare kontroller av INR med orala 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 CYP2D6

Fluoxetin är en kraftig inhibitor av CYP 2D6-enzymet, därför kan samtidig administrering av läkemedel som också metaboliseras av detta enzymssystem 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. Den bakomliggande mekanismen 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 i den allmänna befolkningen.

Epidemiologiska data tyder på att användning av SSRI vid graviditet, särskilt i slutet av graviditeten, kan öka risken för persistent pulmonell hypertension hos den nyfödda (PPHN). Den observerade risken var ungefär 5 fall per 1000 graviditeter. Hos de som inte använder SSRI förekommer 1 till 2 fall PPHN per 1000 graviditeter.

Fluoxetin kan användas under graviditet men försiktighet tillråds, 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 utsättningsyndrom. 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).

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 på 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 på biverkningar

Listan nedan beskriver biverkningar som setts med fluoxetinbehandling hos vuxna och pediatrika patienter. Några av dessa biverkningar är samma som rapporterats för andra SSRI.

Följande frekvenser har beräknats från kliniska prövningar (n = 9 297) och spontanrapporter.

Frekvensangivelser: Mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

• Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Ingen känd frekvens
<i>Blodet och lymfsystemet</i>				
			Thrombocytopeni 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	Psikomotorisk hyperaktivitet Dyskinesi Ataxi Balansstörning Myoklonus Minnesförsämring	Kramper Akatisi Buccoglossalt syndrom Serotonergt syndrom	
<i>Ögon</i>				
	Dimsyn	Mydriasis		
<i>Öron och balansorgan</i>				
		Tinnitus		
<i>Hjärtat</i>				
	Hjärtklappning QT-förlängning på EKG		Ventrikulär arytmi inklusive Torsades de pointes	
<i>Blodkärl</i>				
	Rodnad ⁸	Hypotoni	Vaskulit Vasodilatation	

<i>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</i>				
	Gäspningar	Dyspné Näsblödning	Faryngit Pulmonella komplikationer (inflammatoriska processer av varierande histopatologi och/eller fibros) ⁹	
<i>Magtarmkanalen</i>				
Diarré Illamående	Kräkningar Dyspepsi Muntorrhet	Dysfagi Gastrointestinala blödningar ¹⁰	Esofageal smärta	
<i>Lever och gallvägar</i>				
			Idiosynkratisk hepatit	
<i>Hud och subkutan vävnad</i>				
	Hudutslag ¹¹ Utikaria Klåda Hyperhidros	Alopeci Ökad benägenhet för blåmärken Kallsvette	Angioödem Ekkymos Fotosensitivitetsreaktion 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 ¹²	Dysuri	Urinretention Miktionsbesvär	
<i>Reproduktionsorgan och bröstkörtel</i>				
	Gynekologisk blödning ¹³ Erektill dysfunktion Ejakulationsstörningar ¹⁴	Sexuell dysfunktion	Galaktorré Hyperprolaktinemi Priapism	Postpartum blödning ¹⁵
<i>Allmänna symptom och/eller symptom vid administreringsstället</i>				
Utmattnings ¹⁶	Nervositet Frossa	Sjukdomskänsla Känna sig onormal Känna sig kall Känna sig varm	Mucosal blödning	
<i>Undersökningar</i>				
	Viktnedgång		Ökade transaminasvärden Ökat Gamma GT-värde	

¹ Inklusive 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 Inkluderar värmevallningar
- ⁹ Inkluderar atelektas, interstitiell lungsjukdom, pneumonit
- ¹⁰ Innehåller oftast gingivalblödning, hematemes, hematochezi, rektal blödning, hemorragisk diarré, melena, och magsårsblödning
- ¹¹ Inkluderar erytem, exfoliativa utslag, värmeutslag, utslag, erytematösa utslag, follikulära utslag, generella utslag, fläckvisa utslag, makula-papulösa utslag, mässlingliknande hudutslag, knottriga utslag, kliande utslag, vesikulära utslag, erytemutslag i naveln
- ¹² Inkluderar pollakisuri
- ¹³ Inkluderar cervixblödning, livmoderdysfunktion, uterinblödning, genital blödning, menometrorragi, menorragi, metrorragi, polymenorré, postmenopausal blödning, vaginal blödning
- ¹⁴ Inkluderar ejakulationssvikt, utlösningssvikt, tidig utlösning, fördröjd utlösning, retrograd ejakulation
- ¹⁵ Denna biverkning har rapporterats för den terapeutiska klassen SSRI-/SNRI-läkemedel (se avsnitt 4.4 och 4.6).
- ¹⁶ Inkluderar asteni

c) Beskrivning av utvalda biverkningar

Självmord/självmordstankar eller klinisk försämring: Fall av suicidtankar och suicidalt beteende har rapporterats under behandling med fluoxetin 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 benfraktur hos patienter som behandlas med SSRI och TCA. Mekanismen är okänd.

Utsättningssymtom som har setts vid avbrytande av SSRI-behandling

Avbrytande av fluoxetin (särskild när det sker abrupt) medför ofta utsättningssymtom. Yrsel, känselstörningar (inklusive parestesi), sömnstörningar (inklusive insomni och intensiva drömmar), asteni, agitation eller ångest, illamående och/eller kräkningar, tremor och huvudvärk är de vanligast rapporterade reaktionerna. 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 behandlingen med fluoxetin ska avbrytas (se avsnitt 4.2 och 4.4)

d) Pediatrik population (se avsnitten 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 pediatrik exponering i kliniska studier (n = 610).

I kliniska studier som utförts på barn har självmordsrelaterat beteende (självmordsförsök och självmordstankar), fiendlighet (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 observerades mera frekvent hos barn och ungdomar som behandlats med antidepressiva jämfört med dem som behandlades med placebo.

Enstaka fall av tillväxthämning har också rapporterats från klinisk användning (se också avsnitt 5.1).

I pediatrika kliniska studier förknippades fluoxetinbehandling med en minskning i nivåerna av alkalinfosfatas.

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

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Symtom

Överdoser av enbart fluoxetin har vanligen ett mildt förlopp. Symtomen inkluderar illamående, kräkning, kramper, kardiovaskulär dysfunktion, vilket inkluderar allt från asymtomatisk arytm (inkluderande nodal rytm och ventrikulära arytmier) eller EKG-förändringar som indikerar QTc-förlängning till hjärtstillestånd (inklusive mycket sällsynta fall av torsades 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 understödjande 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 medicinska 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 av HAM-D-poäng) och remission, jämfört med placebo.

Dosrespons: I studier med fasta doser på patienter med egentlig depression är det en flack dos-responskurva, som inte tyder på att det är en fördel, vad gäller effekt, att använda högre dos än rekommenderat. 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-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 dysfoni). 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.

Egentlig depression (barn och ungdomar): Kliniska studier på barn och ungdom från 8 års ålder har utförts gentemot placebo. Fluoxetin, i doser om 20 mg, har visat sig vara signifikant mer effektiv än placebo i två pivotala korttidsstudier där reduktion 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 (DSM-III eller DSM-IV) vid tre olika bedömningar av barnpsykiatriker. Effekten av fluoxetin i dessa studier kan bero på att patientpopulationen var selekterad (en grupp där inget spontant tillfrisknande inom 3-5 veckor skett och depressionen kvarstod 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 statistiskt 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, $p<0,001$.

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 (ca 95 %) och distribueras i stor omfattning (distributionsvolym: 20-40 l/kg). Jämnviktskoncentrationen i plasma uppnås efter dosering i flera veckor. Jämnviktskoncentrationen 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 CYP2D6. 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. Utsöndringen sker huvudsakligen (omkring 60 %) via njurarna. Fluoxetin utsöndras i bröstmjölk.

Riskgrupper

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

Barn och ungdomar: 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 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 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.

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 vanligen 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.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna:

Cellulosa, mikrokristallin
Stärkelse, pregelatiniserad
Kiseldioxid, kolloidal vattenfri
Magnesiumstearat

Tablettdragering:

Polyvinylalkohol
Titandioxid (E 171)
Makrogol
Talk
Gul järnoxid (E 172)
Indigokarmin (E 132)
Svart järnoxid (E 172)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

5 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Detta läkemedel kräver inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

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

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

43764

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2011-09-02/2015-06-23

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2021 11-24