

1. LEGEMIDLETS NAVN

Fluoxetine Orion 20 mg harde kapsler

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver kapsel inneholder fluoksetinhydroklorid tilsvarende 20 mg fluoksetin.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Kapsel, hard.

Ugjennomsiktig hard gelatinkapsel med grønn topp og gul bunn, med en lengde på 14,4 mm fylt med hvitt til off-white pulver, med "J" på grønn topp og "96" på gul bunn i svart trykk.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Voksne:

- Depressive episoder
- Tvangslidelse (OCD)
- Bulimia nervosa: Fluoxetine Orion er indisert som supplement til psykoterapi for reduksjon av overspising og fremkalling av brekninger

Barn og ungdom fra 8 år og oppover:

Moderat til alvorlig depressiv episode ved uteblitt respons etter 4-6 ganger med psykologisk behandling. Antidepressiva til barn eller ungdom med moderat til alvorlig depresjon skal kun tilbys i kombinasjon med psykologisk behandling.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Voksne

Depressive episoder

Voksne og eldre: Anbefalt dose er 20 mg daglig. Dosen bør vurderes og om nødvendig justeres innen 3–4 uker etter behandlingsstart, og deretter når det vurderes som klinisk hensiktsmessig. Høyere dose kan øke risikoen for bivirkninger, men dersom det ikke oppnås ønsket respons med 20 mg daglig, kan dosen hos enkelte pasienter gradvis økes til maksimalt 60 mg (se pkt. 5.1). Dosejustering bør foretas med forsiktighet på individuell basis for å behandle pasienten med lavest mulig effektiv dose. Pasienter med depresjon bør behandles over en tilstrekkelig periode på minst 6 måneder for å sikre at de er symptomfrie.

Tvangslidelse

Voksne og eldre: Anbefalt dose er 20 mg daglig. Høyere dose kan øke risikoen for bivirkninger, men dersom det ikke oppnås ønsket respons innen 2 uker med 20 mg daglig, kan dosen hos enkelte pasienter gradvis økes til maksimalt 60 mg.

Dersom bedring ikke observeres innen 10 uker, bør behandling med fluoksetin revurderes. Ved tilfredsstillende terapeutisk respons kan behandlingen fortsettes og dosen justeres på individuell basis. Det foreligger ingen systematiske studier som gir svar på hvor lenge behandling med fluoksetin bør fortsette, men tvangslidelse er en kronisk tilstand og det er rimelig å vurdere å fortsette utover 10 uker hos responderende pasienter. Dosejustering bør foretas med forsiktighet på individuell basis for å behandle pasienten med lavest mulig effektiv dose. Behovet for behandling bør revurderes regelmessig. Enkelte klinikere anbefaler samtidig atferdpsykoterapi for pasienter som responderer godt på farmakoterapi. Langtidseffekt (utover 24 uker) er ikke vist ved tvangslidelser.

Bulimia nervosa

Voksne og eldre: Anbefalt dose er 60 mg daglig. Langtidseffekt (utover 3 måneder) er ikke vist ved bulimia nervosa.

Alle indikasjoner

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

Pediatrisk populasjon - Barn og ungdom fra 8 år og oppover (moderat til alvorlig depressiv episode)

Behandling skal initieres og følges opp under overvåking av spesialist. Startdosen er 10 mg daglig. Det er ikke mulig å gi en lavere dose enn 20 mg med dette legemidlet. Det bør sjekkes om andre legemiddelformer av fluoksetin er tilgjengelige. Dosejustering bør foretas med forsiktighet på individuell basis for å behandle pasienten med lavest mulig effektive dose.

Etter én til to uker kan dosen økes til 20 mg daglig. Det er minimalt med erfaringer fra kliniske studier med doser over 20 mg daglig. Det er begrenset med data vedrørende behandling utover 9 uker.

Barn med lav kroppsvekt:

På grunn av høyere plasmanivåer hos barn med lav kroppsvekt, kan terapeutisk effekt oppnås ved lavere doser (se pkt. 5.2).

Behovet for fortsatt behandling utover 6 måneder bør vurderes hos pediatriske pasienter som responderer på behandlingen. Dersom ingen klinisk bedring er oppnådd etter 9 uker, bør behandlingen revurderes.

Eldre pasienter

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

Nedsatt leverfunksjon

Lavere dose eller sjeldnere dosering (f.eks. 20 mg annenhver dag) bør vurderes hos pasienter med nedsatt leverfunksjon (se pkt. 5.2), eller hos pasienter hvor samtidig medisinerings potensielt kan interagere med fluoksetin (se pkt. 4.5).

Abstinenssymptomer ved seponering av fluoksetin: Brå seponering bør unngås. Ved seponering av behandling med fluoksetin bør dosen gradvis reduseres over en periode på minst én til to uker for å redusere risikoen for abstinensreaksjoner (se pkt. 4.4 og 4.8). Dersom ikke-tolererbare symptomer oppstår etter dosereduksjon eller seponering av behandlingen, bør det vurderes å gjenoppta den tidligere forskrevne dosen. Legen kan deretter fortsette en mer gradvis nedtrapping av dosen.

Administrasjonsmåte

Til peroral bruk.

Fluoksetin kan administreres som en enkeltdose eller fordeles på flere doser, med eller uten mat.

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

4.3 Kontraindikasjoner

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

Fluoksetin er kontraindisert i kombinasjon med irreversible, ikke-selektive monoaminoksidasehemmere (f.eks. iproniazid) (se pkt. 4.4 og 4.5).

Fluoksetin er kontraindisert i kombinasjon med metoprolol ved hjertesvikt (se pkt. 4.5).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Pediatrisk populasjon - Barn og ungdom under 18 år

Selvmondsrelatert atferd (selvmordsforsøk og selvmordstanker) og fiendtlighet (hovedsakelig aggresjon, opposisjonell atferd og sinne) ble hyppigere observert i kliniske studier blant barn og ungdom behandlet med antidepressiva sammenlignet med de behandlet med placebo. Fluoksetin skal kun brukes hos barn og ungdom fra 8 til 18 år til behandling av moderate til alvorlige depressive episoder, og det skal ikke brukes ved andre indikasjoner. Hvis det, ut fra klinisk behov, likevel tas en beslutning om å behandle, bør pasienten overvåkes nøye for selvmordsrelaterte symptomer. Dessuten mangler langtidsdata for sikkerhet hos barn og ungdom vedrørende vekst, modning og kognitiv og atferdsmessig utvikling (se pkt. 5.3).

Det ble observert redusert høyde og vektøkning hos barn og ungdom behandlet med fluoksetin i en klinisk studie som pågikk i 19 uker (se pkt. 5.1). Det er ikke fastslått om det foreligger en effekt på utvikling av normal voksen høyde. Muligheten for forsinket pubertet kan ikke utelukkes (se pkt. 5.3 og 4.8). Vekst og pubertetsutvikling (høyde, vekt og TANNER-stadium) skal derfor følges opp under og etter behandling med fluoksetin. Dersom noe av dette går saktere enn forventet, skal det overveies å henvise pasienten til en barnelege.

Mani og hypomani er vanlig rapportert i pediatriske studier (se pkt. 4.8). Det anbefales derfor regelmessig overvåking for tilfeller av mani/hypomani. Behandling med fluoksetin bør seponeres hos alle pasienter som går inn i en manisk fase.

Det er viktig at den som forskriver behandlingen diskuterer nytte/risiko ved behandlingen grundig med barnet/ungdommen og/eller foreldrene.

Selv mord/selv mordstanker eller klinisk forverring

Depresjon er assosiert med en økt risiko for selvmordstanker, selvskading og selvmord (selvmordsrelaterte hendelser). Denne risikoen vedvarer til det oppnås signifikant bedring. Siden bedring ikke alltid oppstår i løpet av de første ukene av behandlingen, bør pasienter følges opp nøye inntil bedring inntreffer. Generell klinisk erfaring viser at risikoen for selvmord kan øke i de første fasene av bedringen.

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

Det er kjent at pasienter med en historie med selvmordsrelaterte hendelser eller som har betydelig grad av selvmordstanker før oppstart av behandlingen, har en større risiko for selvmordstanker og selvmordsforsøk. Disse pasientene bør derfor følges nøye under behandlingen. En metaanalyse av placebokontrollerte kliniske forsøk på voksne pasienter med psykiatriske lidelser, viste en økt risiko for suicidal atferd ved behandling med antidepressiva sammenlignet med placebo for pasienter yngre enn 25 år.

Behandlingen av pasienter, særlig de med høy risiko, bør ledsages av nøye oppfølging, spesielt tidlig i behandlingen og ved doseendringer. Pasienter (og pårørende) bør oppfordres til å være oppmerksomme på klinisk forverring, selvmordsrelatert atferd eller selvmordstanker, samt uvanlige endringer i oppførsel, og til å kontakte medisinsk hjelp omgående dersom disse symptomene oppstår.

Kardiovaskulære effekter

Tilfeller av forlenget QT-tid og ventrikulær arytmi, inkludert torsades de pointes, er rapportert i perioden etter markedsføring (se pkt. 4.5, 4.8 og 4.9). Fluoksetin bør brukes med forsiktighet hos pasienter med tilstander som medfødt langt QT-syndrom, en familieanamnese med QT-forlengelse, andre kliniske tilstander som disponerer for arytmier (f.eks. hypokalemi, hypomagnesemi, bradykardi, akutt hjerteinfarkt eller ubehandlet hjertesvikt) eller økt eksponering for fluoksetin (f.eks. nedsatt leverfunksjon) eller samtidig bruk av legemidler som induserer QT-forlengelse og/eller torsades de pointes (se pkt. 4.5). Hvis pasienter med stabil hjertesykdom behandles, bør EKG-undersøkelse vurderes før behandlingen startes. Hvis tegn på hjertearytmi oppstår under behandlingen med fluoksetin, bør behandlingen seponeres og EKG utføres.

Irreversible, ikke-selektive monoaminoksidasehemmere (f.eks. iproniazid)

Noen tilfeller av alvorlige og noen fatale reaksjoner er rapportert hos pasienter behandlet med et SSRI i kombinasjon med en irreversibel, ikke-selektiv monoaminoksidase (MAO)-hemmer. Tilfellene omfattet symptomer på serotonergt syndrom (som kan forveksles med eller diagnostiseres som malignt nevroleptikasyndrom). Pasienter med slike reaksjoner kan ha nytte av cyproheptadin eller dantrolen. Symptomer på legemiddelinteraksjon med en MAO-hemmer omfatter: hypertermi, rigiditet, myokloni, autonom ustabilitet, eventuelt med raske svingninger i vitale tegn, endring av mental tilstand som forvirring, irritabilitet og ekstrem uro som kan føre til delirium og koma. Fluoksetin er derfor kontraindisert i kombinasjon med irreversible, ikke-selektive MAO-hemmere (se pkt. 4.3). På grunn av 2 ukers effektvarighet av sistnevnte bør behandling med fluoksetin ikke startes tidligere enn 2 uker etter seponering av en irreversibel, ikke-selektiv MAO-hemmer. Tilsvarende bør det gå minst 5 uker fra seponering av fluoksetin til behandlingsstart med en irreversibel, ikke-selektiv MAO-hemmer.

Serotonergt syndrom eller malignt nevroleptikasyndromlignende hendelser

Utvikling av serotonergt syndrom eller malignt nevroleptikasyndromlignende tilfeller er i sjeldne tilfeller rapportert i forbindelse med fluoksetinbehandling, særlig ved samtidig behandling med andre serotonerge legemidler (f.eks. L-tryptofan) og/eller nevroleptika (se pkt. 4.5) og buprenorfin. Disse syndromene kan føre til potensielt livstruende situasjoner, og behandling med fluoksetin bør derfor seponeres dersom slike tilstander (karakterisert ved en gruppe symptomer som hypertermi, rigiditet, myokloni, autonom instabilitet eventuelt med raske svingninger i vitale tegn, endring av mental tilstand som forvirring, irritabilitet og ekstrem uro som kan føre til delirium og koma) oppstår, og adekvat symptomatisk behandling igangsettes.

Mani

Antidepressiva bør brukes med forsiktighet hos pasienter som tidligere har hatt episoder med mani/hypomani. Som med alle antidepressiva bør fluoksetin seponeres hos alle pasienter som går inn i en manisk fase.

Blødninger

Det er rapportert om blødninger i huden som ekkymose og purpura ved SSRI-behandling. Ekkymose er rapportert som en sjelden bivirkning med fluoksetin. Andre blødningsmanifestasjoner (f.eks. gynekologiske blødninger, gastrointestinale blødninger og andre blødninger i hud eller slimhinner) er sjeldent rapportert. Forsiktighet tilrådes hos pasienter som får SSRI-behandling, spesielt ved samtidig bruk av perorale antikoagulantia, legemidler som påvirker blodplatefunksjon (f.eks. atypiske antipsykotika som klozapin, fentiaziner, de fleste TCAer, acetylsalisylsyre, NSAIDs) eller andre legemidler som kan øke blødningsrisikoen, samt hos pasienter med kjente blødningsforstyrrelser (se pkt. 4.5).

SSRIer/SNRIer kan øke risikoen for postpartumblødning (se pkt. 4.6 og 4.8).

Krampeanfall

Det foreligger en potensiell risiko for krampeanfall ved behandling med antidepressiva. Som andre antidepressiva, bør fluoksetin introduseres med forsiktighet hos pasienter som tidligere har hatt krampeanfall. Behandlingen bør seponeres hos pasienter som utvikler krampeanfall, eller der hvor hyppigheten av krampeanfall øker. Fluoksetin bør unngås hos pasienter med ustabil lidelse med krampeanfall/epilepsi, og pasienter med kontrollert epilepsi bør overvåkes nøye (se pkt. 4.5).

Elektrosjokkbehandling (ECT)

Det er i sjeldne tilfeller rapportert om langvarige krampeanfall hos pasienter som står på fluoksetin og får ECT-behandling, og forsiktighet tilrådes.

Tamoksifen

Fluoksetin, en potent hemmer av CYP2D6, kan føre til redusert konsentrasjon av endoksifen, en av de viktigste aktive metabolittene til tamoksifen. Derfor bør bruk av fluoksetin unngås under behandling med tamoksifen dersom det er mulig (se pkt. 4.5).

Akatisi/psykomotorisk rastløshet

Bruk av fluoksetin har blitt assosiert med utvikling av akatisi, karakterisert ved en subjektiv ubehagelig og plagsom rastløshet og behov for å bevege seg ofte, ledsaget av manglende evne til å sitte eller stå stille. Det er mest sannsynlig at dette oppstår i løpet av de første behandlingsukene. Det kan være skadelig å øke dosen hos pasienter som utvikler disse symptomene.

Diabetes

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

Lever-/nyrefunksjon

Fluoksetin metaboliseres hovedsakelig i lever og utskilles via nyrene. En lavere dose, f.eks. dosering annenhver dag, anbefales hos pasienter med signifikant nedsatt leverfunksjon. Når fluoksetin ble gitt som 20 mg daglig i 2 måneder, var det ingen forskjell i plasmanivåer av fluoksetin eller norfluoksetin hos dialysetrengende pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (GFR < 10 ml/minutt) sammenlignet med kontrollpersoner med normal nyrefunksjon.

Utslett og allergiske reaksjoner

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

Vekttap

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

Abstinenssymptomer ved seponering av SSRI-behandling

Abstinenssymptomer er vanlige når behandling seponeres, spesielt ved brå seponering (se pkt. 4.8). I kliniske studier forekom bivirkninger relatert til seponering av behandling hos omtrent 60 % av pasientene i både fluoksetin- og placebogruppen. Av disse bivirkningene ble 17 % i fluoksetingruppen og 12 % i placebogruppen karakterisert som alvorlige.

Risikoen for abstinenssymptomer kan være avhengig av flere faktorer, inkludert behandlingens varighet og dose samt hastighet av dosereduksjonen. Svimmelhet, sensoriske forstyrrelser (inkludert parestesi), søvnforstyrrelser (inkludert søvnløshet og intense drømmer), asteni, uro eller angst, kvalme og/eller oppkast, tremor og hodepine er de vanligst rapporterte reaksjonene. Disse symptomene er vanligvis milde eller moderate, men noen pasienter får sterke symptomer. Symptomene inntreffer vanligvis i løpet av de første dagene etter seponering av behandling. Vanligvis er disse symptomene selvbegrensende og forsvinner innen 2 uker, men hos noen pasienter kan de vare lengre (2--3 måneder eller lengre). Derfor anbefales gradvis nedtrapping av fluoksetin ved seponering av behandlingen over en periode på minst én til to uker, i overensstemmelse med pasientens behov (se Abstinenssymptomer ved seponering av fluoksetin, pkt. 4.2).

Mydriasis

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

Seksuell dysfunksjon

Selektive serotonin reopptakshemmere (SSRIer)/serotonin- og noradrenalin reopptakshemmere (SNRIer) kan forårsake symptomer på seksuell dysfunksjon (se pkt. 4.8). Det er rapportert om langvarig seksuell dysfunksjon der symptomene har fortsatt etter seponering av SSRIer/SNRIer.

Hjelpestoff

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

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Halveringstid: Lang halveringstid for både fluoksetin og norfluoksetin bør tas i betraktning (se pkt. 5.2) ved vurdering av farmakodynamiske eller farmakokinetiske legemiddelinteraksjoner (f.eks. ved bytte fra fluoksetin til andre antidepressiva).

Kontraindiserte kombinasjoner

Irreversible, ikke-selektive monoaminoksidasehemmere (f.eks. iproniazid): Noen tilfeller av alvorlige og noen fatale reaksjoner er rapportert hos pasienter behandlet med et SSRI i kombinasjon med en irreversibel, ikke-selektiv monoaminoksidase (MAO)-hemmer. Tilfellene omfattet symptomer på serotonergt syndrom (som kan forveksles med [eller diagnostiseres som] malignt nevroleptikasyndrom). Pasienter med slike reaksjoner kan ha nytte av cyproheptadin eller dantrolen. Symptomer på legemiddelinteraksjon med en MAO-hemmer omfatter: hypertermi, rigiditet, myokloni, autonom ustabilitet, eventuelt med raske svingninger i vitale tegn, endring av mental tilstand som forvirring, irritabilitet og ekstrem uro som kan føre til delirium og koma. Fluoksetin er derfor kontraindisert i kombinasjon med irreversible, ikke-selektive MAO-hemmere (se pkt. 4.3). På grunn av 2 ukers effektvarighet av sistnevnte bør behandling med fluoksetin ikke startes tidligere enn 2 uker etter seponering av en irreversibel, ikke-selektiv MAO-hemmer. Tilsvarende bør det gå minst 5 uker fra seponering av fluoksetin til behandlingsstart med en irreversibel, ikke-selektiv MAO-hemmer.

Metoprolol ved hjertesvikt: Det kan være økt risiko for bivirkninger av metoprolol, inkludert sterk bradykardi, ettersom fluoksetin hemmer metabolisme av metoprolol (se pkt. 4.3).

Ikke anbefalte kombinasjoner

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

Alkohol: I studier medførte ikke fluoksetin økt alkoholnivå i blodet eller forsterket effekt av alkohol. Likevel frarådes kombinasjon av SSRI-behandling og alkohol.

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

Mekvitazin: Det kan være økt risiko for bivirkninger av mekvitazin (f.eks. QT-forlengelse) ettersom fluoksetin hemmer metabolisme av mekvitazin.

Kombinasjoner som krever forsiktighet

Fenytoin: Det er observert endringer i blodnivåer ved kombinasjon med fluoksetin. I enkelte tilfeller er toksisitet manifestert. Det bør vurderes å bruke et konservativt titreringsregime for legemidlet som tas samtidig, samt overvåking av klinisk status.

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

OT-forlengelse: Det er ikke utført farmakokinetiske og farmakodynamiske studier med fluoksetin og andre legemidler som forlenger QT-tiden. En additiv effekt av fluoksetin og disse legemidlene kan ikke utelukkes. Forsiktighet bør utvises ved samtidig bruk av fluoksetin og legemidler som forlenger QT-tiden, som klasse IA og -III antiarytmika, antipsykotika (f.eks. fentiazinderivater, pimozid, haloperidol), trisykliske antidepressiva, visse antimikrobielle midler (f.eks. sparfloksacin, moksifloksacin, erytromycin i.v., pentamidin), malariamidler, spesielt halofantrin, og visse antihistaminer (astemizol, mizolastin) (se pkt. 4.4, 4.8 og 4.9).

Legemidler som påvirker hemostase (perorale antikoagulantia uavhengig av virkningsmekanisme, blodplatehemmere, inkludert acetylsalisylsyre og NSAIDs): Risiko for økt blødning. Klinisk overvåking og hyppigere måling av INR med perorale antikoagulantia bør gjennomføres. Dosejustering under og etter behandling med fluoksetin kan være aktuelt (se pkt. 4.4 og 4.8).

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

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

Legemidler som senker krampeterskelen ved epilepsi: Kramper er en bivirkning av fluoksetin. Kombinasjon med andre legemidler som kan senke terskelen for krampeanfall (f.eks. TCAer, andre SSRIs, fentiazin, butyrofenoner, meflokin, klorokin, bupropion, tramadol) kan medføre økt risiko.

Andre legemidler som metaboliseres av CYP2D6: Fluoksetin er en potent hemmer av CYP2D6-enzymet. Samtidig behandling med andre legemidler som metaboliseres av CYP2D6 kan føre til legemiddelinteraksjoner. Dette gjelder særlig legemidler med smalt terapeutisk vindu (som flekainid, propafenon og nebivolol) og de som titreres, men også atomoksetin, karbamazepin, trisykliske antidepressiva og risperidon. De bør initieres med, eller justeres til, nedre del av doseringsintervallet. Dette gjelder også dersom fluoksetin er brukt i løpet av de siste 5 ukene.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Noen epidemiologiske studier indikerer en økt risiko for kardiovaskulære defekter assosiert med bruk av fluoksetin i første trimester. Mekanismen for dette er ukjent. Samlet indikerer dataene at risikoen for å få et barn med en kardiovaskulær defekt etter maternal fluoksetineksponering er i området 2/100 sammenlignet med forventet forekomst av slike defekter på omtrent 1/100 i befolkningen generelt.

Epidemiologiske data kan tyde på at bruk av SSRIs under graviditet, spesielt sent i graviditeten, kan øke risikoen for vedvarende pulmonal hypertensjon hos nyfødte (PPHN). Den observerte risikoen var omtrent 5 tilfeller per 1000 graviditeter. I befolkningen generelt er forekomsten 1–2 tilfeller av PPHN per 1000 graviditeter.

Fluoksetin bør ikke brukes under graviditet med mindre den kliniske tilstanden til kvinnen krever behandling med fluoksetin og dette rettferdiggjør den potensielle risikoen for fosteret. Brå seponering bør unngås under graviditet (se pkt. 4.2). Hvis fluoksetin brukes under graviditet bør forsiktighet utvises, spesielt mot slutten av graviditeten eller umiddelbart før fødselen begynner. Dette skyldes at noen andre effektersom irritabilitet, tremor, hypotoni, vedvarende gråting, vanskeligheter med å suge eller å sove er rapportert hos nyfødte. Disse symptomene kan indikere serotonerge effekter eller abstinenssyndrom. Tiden før dette oppstår og varigheten av symptomene kan være relatert til den lange halveringstiden til fluoksetin (4–6 dager) og den aktive metabolitten norfluoksetin (4–16 dager). Observasjonsdata indikerer en økt risiko (mindre enn doblet) for postpartumblødning ved eksponering for SSRI/SNRI den siste måneden før fødsel (se pkt. 4.4 og 4.8).

Amming

Fluoksetin og metabolitten norfluoksetin utskilles i morsmelk hos mennesker. Det er rapportert om bivirkninger hos spedbarn som ammes. Dersom fortsatt behandling med fluoksetin vurderes som nødvendig, bør det overveies å avslutte ammingen. Dersom amming likevel fortsettes bør lavest mulig effektiv dose av fluoksetin forskrives.

Fertilitet

Data fra dyrestudier har vist at fluoksetin kan påvirke spermkvaliteten (se pkt. 5.3). Hos mennesker er det for noen SSRIer rapportert at påvirkning av spermkvaliteten er reversibel. Påvirkning på fertilitet hos mennesker er hittil ikke observert.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Fluoksetin har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Selv om det er vist at fluoksetin ikke påvirker psykomotoriske egenskaper hos friske forsøkspersoner, kan psykoaktive legemidler påvirke vurderingsevnen eller ferdigheter. Pasienter bør rådes til å unngå bilkjøring eller betjening av farlige maskiner til de er rimelig sikre på at evnen til dette ikke påvirkes.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

De vanligst rapporterte bivirkningene hos pasienter behandlet med fluoksetin var hodepine, kvalme, søvnløshet, fatigue og diaré. Bivirkninger kan avta i intensitet og frekvens ved fortsatt behandling og medfører vanligvis ikke seponering.

Bivirkningstabell

Tabellen nedenfor angir bivirkninger observert ved fluoksetinbehandling hos voksne og pediatriske populasjoner. Noen av bivirkningene er felles med andre SSRIer.

Følgende frekvensene er beregnet fra kliniske studier hos voksne (n = 9297) og fra spontanrapportering.

Frekvensestimater: Svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1000$), ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data).

	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Ikke kjent
Sykdommer i blod og lymfatiske organer				Trombocytopeni, nøytropeni, leukopeni	
Forstyrrelser i immunsystemet				Anafylaktisk reaksjon, serumsyke	
Endokrine				Uhensiktsmessig	

	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Ikke kjent
sykdommer				sekresjon av antidiuretisk hormon	
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer		Redusert appetitt ¹		Hyponatremi	
Psykiatriske lidelser	Søvnløshet ²	Angst, nervøsitet, rastløshet, spenning, nedsatt libido ³ , søvnforstyrrelser, uvanlige drømmer ⁴	Depersonalisering, oppstemthet, euforisk humør, uvanlige tanker, orgasmeforstyrrelser ⁵ , bruksisme, selvmordstanker og selvmordsrelatert atferd ⁶	Hypomani, mani, hallusinasjoner, uro, panikkanfall, forvirring, dysfemi, aggresjon	
Nevrologiske sykdommer	Hodepine	Oppmerksomhetsforstyrrelse, svimmelhet, dysgeusi, letargi, søvnighet ⁷ , tremor	Psykomotorisk hyperaktivitet, dyskinesi, ataksi, balanseforstyrrelse, myokloni, svekket hukommelse	Kramper, akatisi, ufrivillige bevegelser i munn og tunge (buccoglossal syndrome), serotonergt syndrom	
Øyesykdommer		Tåkesyn	Mydriasis		
Sykdommer i øre og labyrint			Tinnitus		
Hjertesykdommer		Palpitasjoner, QT-forlengelse i elektrokardiogram (QTcF $\geq$ 450 msec) ⁸		Ventrikkellarytmi, inkludert torsades de pointes	
Hjertesykdommer		Rødming ⁹	Hypotensjon	Vaskulitt, vasodilatasjon	
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum		Gjesping	Dyspné, epistakse	Faryngitt, lungereaksjoner (inflammatoriske prosesser med ulik histopatologi og/eller fibrose) ¹⁰	
Gastrointestinale sykdommer	Diaré, kvalme	Oppkast, dyspepsi, munntørrehet	Dysfagi, gastrointestinal blødning ¹¹	Smerter i øsofagus	
Sykdommer i lever og galleveier				Idiosynkratisk hepatitt	
Hud- og underhuds-sykdommer		Utslett ¹² , urticaria, pruritus, hyperhidrose	Alopeci, økt tendens til blåmerker, kaldsvetting	Angioødem, ekkymose, lysfølsomhetsreaksjon, purpura, erythema multiforme, Stevens-Johnsons syndrom, toksisk epidermal nekrolyse (Lyells syndrom)	

	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Ikke kjent
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett		Artralgi	Muskelrykninger	Myalgi	
Sykdommer i nyre og urinveier		Hyppig vannlating ¹³	Dysuri	Urinretensjon, vannlatingsforstyrrelse	
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer		Gynekologisk blødning ¹⁴ , erektil dysfunksjon, ejakulasjonsforstyrrelse ¹⁵	Seksuell dysfunksjon	Galaktoré, hyperprolaktinemi, priapisme	Postpartum-blødning ¹⁷
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Fatigue ¹⁶	Nervøsitet, frysninger	Sykdomsfølelse, fornemmelse av noe unormalt, kuldefølelse, varmekfølelse	Slimhinneblødning	
Undersøkelser		Vekttap	Forhøyede transaminaser, forhøyet gammaglutamyl-transferase		

¹ Inkluderer anoreksi

² Inkluderer oppvåkning tidlig om morgenen, innsovningsvansker, oppvåkning om natten

³ Inkluderer tap av libido

⁴ Inkluderer mareritt

⁵ Inkluderer anorgasmi

⁶ Inkluderer fullført selvmord, suicidal depresjon, tilsiktet selvskading, tanker om selvskading, selvmordsrelatert atferd, selvmordstanker, selvmordsforsøk, morbide tanker, selvskadende atferd. Disse symptomene kan skyldes underliggende sykdom

⁷ Inkluderer hypersomni, sedasjon

⁸ Basert på EKG-målinger fra kliniske studier

⁹ Inkluderer hetetokter

¹⁰ Inkluderer atelektase, interstitiell lungesykdom, lungebetennelse

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

¹² Inkluderer erytem, eksfoliativt utslett, heteutslett, utslett, erytematøst utslett, follikulært utslett, generalisert utslett, makulært utslett, makulopapulært utslett, morbilliformt utslett, papulært utslett, kløende utslett, vesikulært utslett, erytematøst navleutslett

¹³ Inkluderer pollakisuri

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

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

¹⁶ Inkluderer asteni

¹⁷ Denne bivirkningen har blitt rapportert for den terapeutiske klassen SSRIer/SNRIer (se pkt. 4.4 og 4.6).

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

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

Benfrakturer: Epidemiologiske studier, hovedsakelig gjennomført hos pasienter i aldersgruppen 50 år og eldre, viser en økt risiko for benfrakturer hos pasienter som bruker SSRIer og TCAer. Mekanismen bak denne risikoen er ukjent.

Abstinenssymptomer ved seponering av fluoksetinbehandling: Det er vanlig at seponering av fluoksetinbehandling medfører abstinenssymptomer. Svimmelhet, sensoriske forstyrrelser (inkludert parestesi), søvnforstyrrelser (inkludert søvnløshet og intense drømmer), asteni, uro eller angst, kvalme og/eller oppkast, tremor og hodepine er de vanligst rapporterte reaksjonene. Vanligvis er disse symptomene milde eller moderate og selvbegrensende, men hos noen pasienter kan de være alvorlige og/eller langvarige (se pkt. 4.4). Når behandling med fluoksetin ikke lenger er nødvendig anbefales det derfor at behandlingen seponeres ved gradvis nedtrapping av dosen (se pkt. 4.2 og 4.4).

Pediatrik populasjon (se pkt. 4.4 og 5.1)

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

I pediatrike kliniske studier ble selvmordsrelatert atferd (selvmordsforsøk og selvmordstanker), fiendtlighet (rapporterte hendelser var sinne, irritabilitet, aggresjon, uro og aktiveringssyndrom), maniske reaksjoner, inkludert mani og hypomani (ingen tidligere episoder var rapportert hos disse pasientene), og epistakse rapportert som vanlige bivirkninger, og de ble observert oftere blant barn og ungdom behandlet med antidepressiva sammenlignet med dem som fikk placebo.

Isolerte tilfeller av veksthemming er rapportert etter klinisk bruk (se også pkt. 5.1).

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

Isolerte tilfeller av bivirkninger som potensielt indikerer forsinket kjønnsmodning eller seksuell dysfunksjon er rapportert etter pediatrik klinisk bruk (se også pkt. 5.3).

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Symptomer

Tilfeller av overdosering med fluoksetin alene har vanligvis et mildt forløp. Symptomene ved overdosering har inkludert kvalme, oppkast, kramper, kardiovaskulær dysfunksjon, fra asymptomatisk arytmi (inkludert nodalrytme og ventrikkelarytmi) eller EKG-forandringer som indikerer QTc-forlengelse til hjertestans (inkludert svært sjeldne tilfeller av torsades de pointes), nedsatt lungefunksjon og tegn på endringer i CNS-status, fra eksitasjon til koma. Dødsfall forårsaket av overdosering med fluoksetin alene forekommer svært sjelden.

Behandling

Overvåkning av hjertefunksjon og vitale tegn anbefales sammen med generell symptomatisk behandling. Intet spesifikt antidot er kjent. Forsert diurese, dialyse, hemoperfusjon og plasmaferese har sannsynligvis ingen nytte. Medisinsk kull, som kan brukes sammen med sorbitol, kan være like effektivt eller bedre enn emese eller ventrikkelskylling. Ta alltid i betraktning at flere legemidler kan være involvert ved behandling av overdosering. Dersom pasienten har tatt høye doser trisykliske antidepressiva samtidig med eller rett etter inntak av fluoksetin, kan det være nødvendig å observere pasienten over lengre tid.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Psykoanaleptika, Selektive serotoninreopptakshemmere, ATC-kode: N06A B03.

Virkningsmekanisme

Fluoksetin er en selektiv serotoninreopptakshemmer, og dette forklarer sannsynligvis virkningsmekanismen. Fluoksetin har praktisk talt ingen affinitet til andre reseptorer, som $\alpha 1$ -, $\alpha 2$ - og β -adrenerge, serotonerge, dopaminerge, histamin₁, muskarinerge og GABA-reseptorer.

Klinisk effekt og sikkerhet

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

Doserrespons: Studier med faste doser hos pasienter med depresjon viser en flat dose-responskurve, dvs. at det ikke foreligger noen indikasjoner på effektfordel ved å bruke høyere doser enn anbefalt. Klinisk erfaring tilsier likevel at opptitrering av dosen kan være fordelaktig for noen pasienter.

Tvangslidelser: I korttidsstudier (under 24 uker) viste fluoksetin signifikant bedre effekt enn placebo. 20 mg/dag ga terapeutisk effekt, men høyere doser (40 eller 60 mg/dag) viste en høyere responsrate. Langtidsstudier (3 korttidsstudier med forlengelse og en studie for tilbakefallsprofylakse) har ikke vist effekt.

Bulimia nervosa: Korttidsstudier (under 16 uker) hos hjemmeboende pasienter med DSM-III-R-kriterier for bulimia nervosa, viste at fluoksetin 60 mg/dag var signifikant mer effektivt enn placebo med hensyn på reduksjon av overspising, oppkast og fremkalling av brekninger. Det kan ikke konkluderes vedrørende langtidseffekter.

Premenstruell dysforisk forstyrrelse: To placebokontrollerte studier ble utført hos pasienter med PMDD (premenstruell dysforisk forstyrrelse), diagnostisert i henhold til DSM-IV. Pasienter ble inkludert dersom de hadde symptomer av en alvorlighetsgrad som hemmet sosial og arbeidsmessig funksjon samt relasjoner til andre mennesker. Pasienter som brukte perorale antikonseptiva ble ekskludert. I den første studien fikk pasientene kontinuerlig 20 mg daglig dosering i 6 sykluser, og effekt ble vist for de primære effektparameterne (irritabilitet, angst og dysfori). I den andre studien, med intermitterende dosering i lutealfasen (20 mg daglig i 14 dager) i 3 sykluser, ble det vist forbedring i de primære effektparameterne målt ut fra en pasientbesvart skala (Daily Record of Severity of Problems, DRSP). Klare konklusjoner vedrørende effekt og varighet av behandlingen kan likevel ikke trekkes fra disse studiene.

Pediatrisk populasjon

Depressive episoder: Det har blitt utført placebokontrollerte kliniske studier på barn og ungdom i alderen 8 år og oppover. Fluoksetin i en dose på 20 mg er vist å være signifikant mer effektiv enn placebo i to avgjørende korttidsstudier, målt som reduksjon i CDRS-R (Childhood Depression Rating Scale-Revised) totalskår og CGI-I-skår (Clinical Global Impression of Improvement). I begge studiene oppfylte pasientene kriteriene for moderat til alvorlig MDD (DSM-III eller DSM-IV) ved tre forskjellige evalueringer hos praktiserende barnepsykiatere. Effekt i fluoksetinstudiene kan avhenge

av inklusjon av en selektert pasientpopulasjon (en som ikke har hatt spontan forbedring i løpet av en periode på 3–5 uker, og hvor depresjonen vedvarte til tross for omfattende oppmerksomhet). Det er begrenset med data på sikkerhet og effekt etter 9 uker. Generelt fant man beskjeden effekt av fluoksetin. Responsraten (primært endepunkt, definert som 30 % reduksjon i CDRS-R-skår) viste en statistisk signifikant forskjell i én av de to avgjørende studiene (58 % for fluoksetin mot 32 % for placebo, $p = 0,013$, og 65 % for fluoksetin mot 54 % for placebo, $p = 0,093$). I disse to studiene var gjennomsnittlig absolutt endring i CDRS-R fra utgangspunktet til endepunktet 20 for fluoksetin mot 11 for placebo, $p = 0,002$, og 22 for fluoksetin mot 15 for placebo, $p < 0,001$.

Effekt på vekst, se pkt. 4.4 og 4.8:

Etter 19 ukers behandling oppnådde pediatriske forsøkspersoner som ble behandlet med fluoksetin i en klinisk studie gjennomsnittlig 1,1 cm mindre høydetilvekst ($p = 0,004$) og 1,1 kg mindre vektøkning ($p = 0,008$) enn forsøkspersoner som fikk placebo.

I en retrospektiv observasjonsstudie med matchede kontroller og gjennomsnittlig 1,8 års eksponering for fluoksetin, viste pediatriske forsøkspersoner ingen forskjell i vekst, justert for forventet høydetilvekst, i forhold til sine matchede, ubehandlede kontroller (0,0 cm, $p = 0,9673$).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Fluoksetin absorberes godt fra mage-tarm-kanalen etter peroral administrering. Biotilgjengeligheten påvirkes ikke av matinntak.

Distribusjon

Fluoksetin bindes i høy grad til plasmaproteiner (ca. 95 %) og distribueres bredt (distribusjonsvolum: 20–40 l/kg). Steady-state plasmakonsentrasjon oppnås først etter flere ukers dosering. Steady-state-konsentrasjonen etter langtidsbehandling tilsvarer konsentrasjonen sett etter 4–5 uker.

Biotransformasjon

Fluoksetin har en ikke-lineær farmakokinetisk profil med førstepassasjemetabolisme i lever. Maksimal plasmakonsentrasjon oppnås vanligvis 6–8 timer etter administrering. Fluoksetin metaboliseres i stor grad av det polymorfe enzymet CYP2D6. Fluoksetin metaboliseres primært i leveren til den aktive metabolitten norfluoksetin (desmetylfluoksetin) ved demetylering.

Eliminasjon

Eliminasjonshalveringstiden er 4–6 dager for fluoksetin og 4–16 dager for norfluoksetin. Disse lange halveringstidene er årsaken til at legemidlet er tilstede i 5–6 uker etter seponering. Utskillelsen er hovedsakelig (60 %) via nyrene. Fluoksetin utskilles i morsmelk.

Spesielle populasjoner

Eldre: Kinetikkparametere er ikke endret hos friske eldre sammenlignet med yngre individer.

Pediatrisk populasjon: Gjennomsnittlig fluoksetinkonsentrasjon hos barn er omtrent 2 ganger høyere enn det som observeres hos ungdom, og gjennomsnittlig norfluoksetinkonsentrasjon er 1,5 ganger høyere. Steady-state-plasmakonsentrasjon avhenger av kroppsvekt og er høyere hos barn med lav kroppsvekt (se pkt. 4.2). Som hos voksne akkumuleres fluoksetin og norfluoksetin betydelig etter gjentatt peroral dosering, og steady-state-konsentrasjon ble oppnådd etter 3–4 uker med daglig dosering.

Nedsatt leverfunksjon: Ved nedsatt leverfunksjon (alkoholisk levercirrhose), øker halveringstiden til fluoksetin og norfluoksetin til henholdsvis 7 og 12 dager. En lavere dose eller sjeldnere dosering bør overveies.

Nedsatt nyrefunksjon: Etter administrering av en enkeltdose fluoksetin til pasienter med mild, moderat eller komplett nyresvikt (anuri), endret ikke kinetikkparameterne seg sammenlignet med friske forsøkspersoner. Steady-state-plasmakonsentrasjon kan imidlertid øke etter gjentatt dosering.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Det var ingen holdepunkter for karsinogenitet eller mutagenitet i *in vitro*- eller dyrestudier.

Dyrestudier – voksne dyr

I en 2-generasjons reproduksjonsstudie forårsaket ikke fluoksetin bivirkninger med hensyn på paring eller fertilitet hos rotter, og det var ikke teratogent og påvirket ikke vekst, utvikling eller reproduksjonsparametere hos avkom. Konsentrasjon av legemiddel i fôret tilsvarte doser som var omtrent ekvivalente til 1,5, 3,9 og 9,7 mg fluoksetin/kg kroppsvekt. Hannmus som ble behandlet daglig i 3 måneder med fluoksetin i fôret i en dose som var ekvivalent med 31 mg/kg, viste en reduksjon i testikkelvekt og hypospermatogenese. Dette dosenivået overskred imidlertid maksimal tolerert dose (MTD) og signifikante tegn på forgiftning ble sett.

Dyrestudier - juvenile dyr

En toksikologistudie på juvenile CD-rotter viste at administrasjon av 30 mg/kg/dag av fluoksetinhydroklorid på dag 21–90 etter fødsel resulterte i irreversibel testikkeldegenerering og nekrose, epididymal epitelial vakuolisering, umodenhet og inaktivitet i reproduksjonsorganer hos hunner og redusert fertilitet. Forsinket kjønnsmodning oppsto hos hanner (10 og 30 mg/kg/dag) og hunner (30 mg/kg/dag). Betydningen av disse funnene for mennesker er ukjent. Rotter som fikk administrert 30 mg/kg hadde også redusert femurlengde sammenlignet med kontroller og skjelettmuskeldegenerasjon, nekrose og regenerasjon. Ved 10 mg/kg/dag var plasmanivåene hos dyrene omtrent 0,8–8,8 ganger (fluoksetin) og 3,6–23,2 ganger (norfluoksetin) så høye som nivåene som vanligvis observeres hos pediatriske pasienter. Ved 3 mg/kg/dag var plasmanivåene 0,04–0,5 ganger (fluoksetin) og 0,3–2,1 ganger (norfluoksetin) så høye som nivåene som normalt oppnås hos pediatriske pasienter.

En studie av juvenile mus har indikert at hemming av serotonintransportøren hemmer vekst i beindannelsen. Dette funnet vil vise seg å støttes av kliniske funn. Det er ikke fastslått om denne effekten er reversibel.

En annen studie av juvenile mus (behandlet på dag 4–21 etter fødselen) har vist at hemming av serotonintransportøren har langvarig effekt på musenes atferd. Det foreligger ingen informasjon om effekten var reversibel. Den kliniske relevansen av dette funnet er ikke fastslått.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Kapselinnhold:

Maisstivelse, pregelatinisert
Cellulose, mikrokrySTALLinsk
Silika, kolloidal vannfri

Kapselskall:

Gult jernoksid (E172)
Patentblå V (E131)
Titandioksid (E171)
Gelatin
Natriumlaurylsulfat
Trykkfarge: Skjellakk og svart jernoksid (E172)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Fluoxetine Orion kapsler er tilgjengelige i blisterpakninger med blisterbrett av klar PVC/PVdC - aluminiumsfolie og HDPE-bokser med polypropylen skrulokk med bomull og induksjonsforsegling.

Blisterpakning: 7, 10, 12, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 70, 90, 98, 100 og 500 harde kapsler
Boks: 28 og 500 harde kapsler

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Orion Corporation
Orionintie 1
FI-02200 Espoo
Finland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

16-11201

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 24. mars 2017
Dato for siste fornyelse: 3. mars 2022

10. OPPDATERINGSDATO

01.09.2022