

PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Fluoxetin ratiopharm 20 mg, dispergerbare tabletter.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

En oppløselig tablett inneholder: 20 mg fluoksetin i form av fluoksetinhydroklorid.
For fullstendig liste over hjelpestoffer se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Dispergerbar tablett til oral bruk.
Beskrivelse: Hvit rund tablett med delestrek.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Voksne.

Depressive episoder.
Tvangslidelse.

Bulimia nervosa: Fluoxetin ratiopharm er indisert som supplement ved samtidig psykoterapi for reduksjon av overspisning og fremkalling av brekninger.

Barn og ungdom fra 8 år og oppover

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

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Voksne

Depressive episoder

Voksne og eldre: Anbefaldtose er 20 mg daglig. Dosen bør revideres og om nødvendig justeres innen 3 til 4 uker etter at terapien har startet, og deretter når det vurderes som klinisk hensiktsmessig. Høyere dose kan øke risikoen for bivirkninger hos enkelte pasienter, men dersom det ikke oppnås ønsket respons med 20 mg daglig, kan dosen økes gradvis opp til maksimum 60 mg (se pkt 5.1). justering av dosen bør gjøres 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.

Tvangslidelser

Voksne og eldre: Anbefalt dose er 20 mg daglig. Høyere doser kan øke muligheten for bivirkninger hos enkelte pasienter, men kan likevel forsøkes etter 2 uker dersom tilstrekkelig respons ved 20 mg uteblir. Dosen kan i slike tilfeller økes gradvis til maksimum 60 mg.

Dersom bedring ikke observeres innen 10 uker bør 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 behandlingsvarigheten. Tvangslidelser er en kronisk tilstand og det er rimelig å anta at behandlingen fortsettes utover 10 uker hos responderende pasienter. Justering av dosen bør gjøres med varsomhet på individuell basis for å behandle pasienten med lavest mulig effektiv dose. Behovet for behandling bør evalueres periodevis. Enkelte klinikere taler for samtidig adferdspsykoterapi for pasienter som responderer godt på farmakoterapi.

Langtidseffekter (utover 24 uker) er ikke vist ved tvangslidelser.

Bulimia nervosa

Voksne og eldre: en dose på 60 mg daglig anbefales.

Langtidseffekter (utover 3 måneder) er ikke vist ved bulimia nervosa.

Alle indikasjoner

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

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

Behandling skal initieres og følges opp under overvåking av spesialist. Startdosen er 10 mg/dag. Dosen bør tilpasses med varsomhet på individuell basis for å behandle pasienten med lavest mulig effektiv dose.

Etter én til to uker kan dosen økes til 20 mg/dag. Det er minimalt med erfaringer fra kliniske utprøvinger med doser utover 20 mg/dag. Det er begrenset med data om behandling utover 9 uker.

Barn med lav kroppsvekt

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

Behovet for fortsatt behandling utover 6 måneder bør revideres hos pediatrike pasienter som responderer på behandlingen. Dersom ingen klinisk bedring er oppnådd etter 9 uker, bør behandlingen tas opp til ny vurdering.

Eldre: Forsiktighet bør utvises ved doseøkning og daglig dose bør generelt ikke overstige 40 mg. Maksimal anbefalt dose er 60 mg daglig.

Nedsatt leverfunksjon: Lavere dose eller sjeldnere dosering (f. eks 20 mg hver annen dag) bør vurderes hos pasienter med nedsatt leverfunksjon (se pkt. 5.2), eller, hos pasienter hvor samtidig medisinerer har et potensiale for å interagere med fluoksetin (se pkt. 4.5).

Seponeringssymptomer ved avslutning av fluoksetin

Brå avslutning bør unngås. Ved avslutning av fluoksetin behandlingen bør dosen gradvis reduseres over en periode på minst én til to uker for å redusere risikoen for seponeringssymptomer (se pkt. 4.4 og 4.8). Dersom ikke-tolererbare symptomer oppstår ved dosereduksjon eller ved behandlingsslut, bør det vurderes å gjenoppta den tidligere foreskrevne dosen. Legen kan senere fortsette en mer forsiktig nedtrapping av dosen.

Administrasjonsmåte

Oral bruk.

Den oppløselige tabletten kan løses i vann. Oppløsningen blir uklar.

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

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

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 til bruk ved hjertesvikt (se pkt. 4.5).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

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.

Kramper:

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

Mani:

Antidepressiva bør brukes med varsomhet 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.

Lever-/nyrefunksjon:

Fluoksetin metaboliseres hovedsakelig i lever og utskilles via nyrene. En lavere dose, alternativt dosering hver annen dag, anbefales hos pasienter med signifikant nedsatt leverfunksjon. Fluoksetin gitt 20 mg/dag i 2 måneder forårsaket ingen forskjell i plasmanivåer av fluoksetin eller norfluoksetin når dialysetrengende pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (GFR < 10 ml/min) ble sammenlignet med friske med normal nyrefunksjon.

Kardiovaskulære effekter

Tilfeller av forlenget QT-intervall 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 slik som medfødt langt QT-syndrom, en familieanamnese med QT-forlengelse, andre kliniske tilstander som predisponerer 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 kjent for å indusere 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.

Vekttap:

Vekttap kan forekomme. Vekttapet er vanligvis høyest for de med høyest utgangsvekt og lavest for de med lavest utgangsvekt.

Diabetes:

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

Selv mord/suicidale tanker eller klinisk forverring:

Depresjon er assosiert med økt risiko for suicidale tanker, selvskading og selvmord (selvmordsrelaterte hendelser). Risikoen vedvarer inntil signifikant remisjon inntreffer. Ettersom bedringen kanskje ikke inntreffer i løpet av de første ukene eller etter flere uker med behandling, skal pasienten overvåkes nøye inntil bedring inntreffer. Klinisk erfaring tilsier at risikoen for selvmord kan øke i de tidlige stadiene av bedring.

Andre psykiatriske lidelser Fluoxetin ratiopharm 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 meta-analyse av placebokontrollerte kliniske forsøk på voksne pasienter med psykiatriske lidelser, viste en økt risiko for suicidal adferd ved behandling med antidepressiva sammenlignet med placebo for pasienter yngre enn 25 år.

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

Blødninger:

Det er rapportert om blødninger i huden som ekkymose og purpura ved SSRI-behandling. Ekkymose er rapportert som en uvanlig bivirkning med fluoksetin. Andre manifestasjoner av blødninger (f. eks gynekologiske blødninger, gastrointestinale blødninger og andre blødninger i hud eller slimhinner) er sjeldent rapportert.

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

Forsiktighet tilrådes hos pasienter som får SSRI-behandling spesielt dersom de samtidig mottar orale antikoagulantia, legemidler med kjent effekt på platefunksjon (f. eks. atypiske antipsykotika som klopazin, fentiaziner, de fleste TCAer, acetylsalisylsyre, NSAIDer) eller andre legemidler som kan øke blødningsrisikoen, samt hos pasienter med kjente blødningsforstyrrelser (se pkt 4.5).

Akatisi / psykomotorisk rastløshet:

Bruk av fluoksetin har blitt assosiert med utvikling av akatisi, karakterisert ved en subjektivt ubehagelig og plagsom rastløshet og behov for å bevege seg, ofte akkompagnert av manglende evne til å sitte eller stå stille. Dette inntreffer mest sannsynlig i løpet av de første ukene etter påbegynt behandling. Det kan være ugunstig å øke dosen hos pasienter som utvikler disse symptomene.

Seponeringssymptomer ved avslutning av SSRI-behandling:

Seponeringssymptomer er vanlig når behandling avsluttes, spesielt ved brå avslutning (se pkt. 4.8). I kliniske studier ble det observert bivirkninger relatert til avslutning av behandlingen hos omtrent. 60 % av pasientene i

både fluoksetin- og placebogruppene. Av disse bivirkningene ble 17 % i fluoksetin og 12 % i placebogruppen karakterisert som alvorlige.

Risikoen for seponeringssymptomer kan være avhengig av flere faktorer inkludert behandlingens varighet og dosering, og hastighet av dosereduksjonen. Svimmelhet, sensoriske forstyrrelser (inkludert parestesi), søvnforstyrrelser (inkludert insomnia og intense drømmer), asteni, agitasjon eller angst, kvalme og/eller oppkast, skjelvinger og hodepine er de vanligste rapporterte reaksjonene. Disse symptomene er generelt milde eller moderate, men noen pasienter får symptomer med kraftig intensitet. Symptomene inntreffer vanligvis i løpet av de første dagene etter avsluttet behandling. Generelt er disse symptomene selvbegrensende og forsvinner innen to uker, men hos noen pasienter kan de vare lengre (2–3 måneder eller lengre). Det anbefales derfor at avslutning av fluoksetinbehandlingen foretas ved gradvis nedtrapping over en periode på minst én til to uker, i overensstemmelse med til pasientens behov (se Seponeringssymptomer observert ved seponering av fluoksetin, pkt. 4.2).

Elektrokonvulsiv terapi (ECT):

Det er i sjeldne tilfeller rapportert om forlenget krampetid hos pasienter som får fluoksetin og ECT-behandling, og forsiktighet tilrådes.

Serotonergt syndrom eller nevroleptisk malignt syndrom:

Det er rapportert om sjeldne tilfeller av serotonergt syndrom eller reaksjoner som ligner nevroleptisk malignt syndrom i forbindelse med fluoksetinbehandling, særlig ved kombinasjon med andre serotonerge (blant annet L-tryptofan eller buprenorfin) og/eller nevroleptiske legemidler. Dersom samtidig behandling med andre serotonerge legemidler er klinisk nødvendig, er nøye observasjon av pasienten anbefalt, spesielt ved behandlingsstart og ved doseøkninger.

Symptomer kan inkludere hypertermi, rigiditet, myoklonus, autonom ustabilitet med mulig hurtig endring i allmenntilstanden, endringer i mental status som omfatter forvirring, irritabilitet, ekstrem agitasjon som utvikler seg til delirium og koma, og/eller gastrointestinale symptomer.

Da disse syndromene kan forårsake potensielt livstruende tilstander, skal behandling med fluoksetin seponeres hvis slike hendelser forekommer og symptomatisk behandling skal igangsettes

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

Noen tilfeller av alvorlige og noen ganger fatale reaksjoner er rapportert hos pasienter som behandles med et SSRI i kombinasjon med en irreversibel, ikke-selektiv monoaminoksidasehemmer (MAOH).

Disse reaksjonene ligner 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, myoklonus, autonom ustabilitet (kan være forbundet med raske svingninger i vitale verdier) endring av mental tilstand som forvirring, irritabilitet og ekstrem agitasjon 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.

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 vedvart selv etter seponering av SSRIer/SNRIer.

Tamoksifen

Fluoksetin, en potent hemmer av CYP2D6, kan føre til redusert konsentrasjon av endoksifen, en av de viktigste aktive metabolittene til tamoksifen. Det er derfor anbefalt å unngå bruk av fluoksetin under behandling med tamoksifen (se pkt. 4.5).

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 trangvinkelglaukom.

Pediatrisk populasjon – Barn og ungdom under 18 år

Selvmondsrelatert oppførsel (selvmordsforsøk og suicidale tanker) og fiendtlighet (særlig aggresjon, opposisjonell adferd og sinne) ble oftere sett i kliniske studier hos barn og ungdom behandlet med antidepressiva sammenlignet med de som fikk placebo. Fluoksetin skal kun brukes hos barn og ungdom fra 8 til 18 år til behandling av moderate til alvorlige depressive episoder og legemidlet skal ikke brukes for andre indikasjoner. Dersom man ut fra et klinisk behov likevel bestemmer seg for å behandle, bør pasienten overvåkes nøye med hensyn på suicidale symptomer. Det er begrenset med tilgjengelig erfaring med langtidseffekt på sikkerhet hos barn og ungdom, inkludert effekt på vekst og seksuell modning samt effekt på kognitiv-, emosjonell- og adferdsutvikling (se pkt. 5.3).

Det ble sett redusert høyde og vektøkning hos barn og ungdom behandlet med fluoksetin i en klinisk studie som pågikk i 19 uker (se pkt. 5.1). Det er ikke slått fast om det er en effekt på utvikling av normal voksen høyde. Muligheten av forsinkelser i puberteten kan ikke utelukkes (se pkt. 5.3 og 4.8). Vekst og pubertetsutvikling (høyde, vekt og plassering i Tanners skala) bør derfor følges opp under og etter behandling med fluoksetin. Dersom vekst eller pubertetsutvikling går saktere enn forventet skal det overveies å henvise pasienten til en barnelege.

I kliniske studier hos barn var mani og hypomani vanlig rapporterte effekter (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 og risiko ved behandlingen grundig med barnet/ungdommen og/eller deres foreldre.

Hjelpestoffer

Fluoxetin ratiopharm inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver tablett, 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 ganger fatale reaksjoner er rapportert hos pasienter som behandles med et SSRI i kombinasjon med en irreversibel, ikke selektiv monoaminoksidasehemmer (MAOH).

Disse tilfellene lignet 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, myoklonus, autonom ustabilitet med mulige hurtige svingninger i vitale verdier, endring av mental tilstand som forvirring, irritabilitet og ekstrem agitasjon 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 først startes 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 er risiko for metoprololbivirkninger, 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 plasmakonsentrasjoner av en av de mer aktive formene av tamoksifen, endoksifen. Redusert effekt av tamoksifen ved samtidig behandling med visse SSRI-preparater 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 økte fluoksetin ikke alkoholnivåer i blodet og forsterket ikke effekten av alkohol. Allikevel frarådes kombinasjon av SSRI-behandling og alkohol.

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

Mekvitazin: Fluoksetin hemmer metabolismen. Dette kan medføre en økt risiko for bivirkninger av mekvitazin (f.eks. QT-forlengelse).

Kombinasjonsbehandling som krever forholdsregler:

Fenytoin: Det er observert endringer i serumnivåer ved kombinasjon med fluoksetin. Enkelte tilfeller er manifestert som toksiske. Det bør vurderes et konservativt titreringsregime for fenytoin samt monitorering av klinisk status.

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

Forlengt QT- intervall: Det er ikke utført farmakokinetiske og farmakodynamiske studier med fluoksetin og andre legemidler som forlenger QT-intervallet. En additiv effekt av fluoksetin og disse legemidlene kan ikke utelukkes. Forsiktighet bør utvises ved samtidig administrering av fluoksetin og legemidler som forlenger QT-intervallet, slik som klasse IA og -III antiarytmika, antipsykotika (f.eks. fenotiazinderivater, pimozid, haloperidol), trisykliske antidepressiva, visse antimikrobielle legemidler (f.eks. sparfloksacin, moksifloksacin, erytromycin IV, pentamidin), malariabehandling (spesielt halofantrin) og visse antihistaminer (astemizol, mizolastin) (se pkt. 4.4, 4.8 og 4.9).

Legemidler som påvirker hemostasen (orale antikoagulantia uavhengig av virkningsmekanisme, blodplatehemmere, inkludert acetylsalisylsyre og NSAIDs): Risiko for økt blødning. Klinisk overvåkning og hyppigere monitorering av INR med orale antikoagulantia bør gjennomføres. Justering av dose under og etter behandling med fluoksetin kan være nødvendig (se pkt. 4.4 og 4.8).

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

Legemidler som induserer hyponatriemi: Hyponatriemi er en bivirkning av fluoksetin. Kombinasjon med andre stoffer forbundet med hyponatriemi (f.eks. diuretika, desmopressin, karbamazepin og okskarbazepin) kan

gi økt risiko (se pkt. 4.8).

Legemidler som senker den epileptogene terskelen: Kramper er en bivirkning av fluoksetin. Kombinasjon med andre virkestoffer som kan senke terskelen for krampeanfall (f.eks. TCAer, andre SSRI-preparater, fenotiazin, butyfenoner, mefloquin, kloroquin, bupropion, tramadol) kan medføre økt risiko.

Andre legemidler som metaboliseres via CYP2D6: Fluoksetin er en potent hemmer av CYP2D6-enzymet. Samtidig behandling med andre legemidler som metaboliseres via CYP2D6 kan føre til legemiddelinteraksjoner. Dette gjelder særlig legemidler med smal terapeutisk indeks (som flekainid, propafenon og nebivolol) og de som titreres, men også atomoksetin, karbamazepin, trisykliske antidepressiva og risperidon. De bør initieres ved, eller justeres til, den lave enden av doseintervallet. Dette gjelder også for pasienter som har tatt fluoksetin i løpet av de siste 5 ukene.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet: Enkelte epidemiologiske studier kan tyde på en økt risiko for kardiovaskulære misdannelser forbundet med bruk av fluoksetin i første trimester. Mekanismen er ukjent. Dataene antyder at risikoen for å få et spedbarn med en kardiovaskulær misdannelse etter maternal eksponering for fluoksetin er i området 2/100 sammenliknet med en forventet forekomst av slike misdannelser på anslagsvis 1/100 i den øvrige befolkningen.

Epidemiologiske data kan tyde på at bruk av SSRI-preparater under graviditet, spesielt sent i graviditeten, kan øke risikoen for vedvarende pulmonal hypertensjon hos nyfødte (PPHN). Den observerte risikoen var anslagsvis 5 tilfeller per 1000 svangerskap. I den øvrige befolkningen er forekomsten 1-2 tilfeller av PPHN per 1000 svangerskap.

Observasjonsdata indikerer en økt risiko (mindre enn doblet) for postpartumblødning ved eksponering for SSRI/SNRI den siste måneden før fødsel (se pkt. 4.4, 4.8).

Fluoksetin bør ikke brukes under graviditeten med mindre den kliniske tilstanden til kvinnen krever behandling med fluoksetin og dette rettferdiggjør den potensielle risikoen til fosteret. Brå seponering bør unngås under graviditeten (se pkt. 4.2).

Hvis fluoksetin brukes under graviditeten bør forsiktighet utvises, spesielt mot slutten av graviditeten eller umiddelbart før fødselen begynner. Dette skyldes at noen andre effekter (utover de beskrevet over) er rapportert hos nyfødte: irritabilitet, tremor, hypotoni, vedvarende gråting, vanskeligheter med å suge eller å sove. Disse symptomene kan indikere serotonerge effekter eller seponeringssyndrom. Tiden før dette viser seg og varigheten av symptomene kan være relatert til den lange halveringstiden for fluoksetin (4-6 dager) og den aktive metabolitten norfluoksetin (4-16 dager).

Amming: Fluoksetin og den aktive metabolitten norfluoksetin utskilles i human brystmelk. Det er rapportert bivirkninger hos barn som ammes. Dersom fortsatt behandling med fluoksetin er vurdert som nødvendig, bør det vurderes å avslutte ammingen. Dersom amming likevel fortsettes bør lavest mulig effektive dose av fluoksetin forskrives.

Fertilitet: Dyrestudier har vist at fluoksetin kan påvirke sædkvaliteten (se pkt 5.3). Hos mennesker er det rapportert tilfeller med noen SSRI'er der effekten på sædkvaliteten er reversibel. Så langt er det ikke sett effekter på fertilitet hos mennesker.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Fluoksetin har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Fluoksetin påvirker ikke psykomotoriske egenskaper hos friske frivillige. Psykoaktive legemidler kan likevel påvirke vurderingsevne eller ferdigheter. Pasienter bør rådes til å unngå bilkjøring eller betjening av farlige maskiner inntil de er rimelig sikre på at legemidlet ikke påvirker deres prestasjonsevne.

4.8 Bivirkninger

a. Oppsummering av sikkerhetsprofil

De vanligst rapporterte bivirkningene hos pasienter behandlet med fluoksetin var hodepine, kvalme, søvnløshet, utmattelse og diaré. Bivirkninger kan avta i intensitet og frekvens ved kontinuerlig behandling og vil generelt ikke medføre seponering.

b. Tabell over bivirkninger

Tabellen nedenfor angir bivirkninger observert med fluoksetin behandling hos voksne og pediatriske populasjoner. Noen av bivirkningene er felles med andre SSRI-legemidler.

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

Frekvensestimer: 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 utifra tilgjengelige data).

Sykdommer i blod og lymfatiske organer Sjeldne	Trombocytopeni, neutropeni, leukopeni.
Forstyrrelser i immunsystemet Sjeldne	Anafylaktisk reaksjon, serumsyke.
Endokrine sykdommer Sjeldne	Uhensiktsmessig sekresjon av antidiuretisk hormon.
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer Vanlige Sjeldne	Redusert matlyst Hyponatremi
Psykiatriske lidelser Svært vanlige	Søvnløshet (inkl. oppvåkning tidlig om morgenen, initial insomnia (innsovningsproblemer), middle insomnia (oppvåkninger om natten))
Vanlige	Angst, nervøsitet, rastløshet, spenning, nedsatt libido (inkl. tap av libido), søvnforstyrrelse, uvanlige drømmer(inkl. mareritt).
Mindre vanlige	Depersonalisering, forhøyet stemning, euforisk

Sjeldne	stemning, uvanlige tanker, uvanlig orgasme (inkl. anorgasmi), bruksisme, selvmordstanker og – oppførsel. ^a Hypomani, mani, hallusinasjoner, agitasjon, angstanfall, forvirring, dysphemi, aggresjon.
Nevrologiske sykdommer Svært vanlige Vanlige Mindre vanlige Sjeldne	Hodepine Oppmerksomhetsforstyrrelse, svimmelhet, smaksforstyrrelse, letargi, somnolens (inkl. Hypersomni, sedasjon), tremor. Psykomotorisk hyperaktivitet, dyskinesi, ataksi, balanseforstyrrelse, myoklonus, svekket hukommelse. Krampetrekning, akatisi, serotonergt syndrom, buccoglossal syndrom.
Øyesykdommer Vanlige Mindre vanlige	Tåkesyn Mydriasis
Sykdommer i øre og labyrint Mindre vanlige	Tinnitus
Hjertesykdommer Vanlige Sjeldne	Palpitasjoner, QT- forlengelse ved EKG (QTcF $\geq$ 450 msec) Ventrikkel arytmier, inkl. Torsades de Pointes
Karsykdommer Vanlige Mindre vanlige Sjeldne	Flushing (inkl. Hetetokter) Hypotensjon Vaskulitt, vasodilatasjon
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum Vanlige Mindre vanlige Sjeldne	Gjesping Dyspné, epistaksis Faryngitt, lungereaksjoner ^b
Gastrointestinale sykdommer Svært vanlige Vanlige Mindre vanlige	Diaré, kvalme Oppkast, dyspepsi, munntørrehet Dysfagi, gastrointestinal blødning ^c

Sjeldne	Smerter i øsofagus
Sykdommer i lever og galleveier Sjeldne	Idiosynkratisk hepatitt
Hud- og underhudssykdommer Vanlige Mindre vanlige Sjeldne	Utslett ^d , urtikaria, kløe, hyperhidrose. Alopesi, økt tendens til blåmerker, kaldsvette. Angioødem, ekkymose, fotosensitivitetsreaksjon, purpura, erythema multiforme, Stevens-Johnson syndrom, toksisk epidermal nekrolyse (Lyells syndrom).
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett Vanlige Mindre vanlige Sjeldne	Artralgi Muskel-trekning Myalgi
Sykdommer i nyre og urinveier Vanlige Mindre vanlige Sjeldne	Pollakisuri Dysuri Urinretensjon, sykkelig trang til vannlating
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer Vanlige Mindre vanlige Sjeldne Ikke kjent	Gynekologisk blødning ^e , erektil dysfunksjon, ejakulasjonsforstyrrelse ^f . Seksuell dysfunksjon Galaktoré, hyperprolaktinemi, priapisme. Postpartumblødning ^g
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet Svært vanlige Vanlige Mindre vanlige Sjeldne	Fatigue (inkl. Asteni) Føle seg nervøs, kuldegysninger Generell uvelhet (malise), føle seg unormal, kuldefølelse, varmfølelse. Blødninger i slimhinner
Undersøkelser Vanlige	Vekttap

Mindre vanlige	Forhøyede transaminaser, forhøyet gammaglutamyltransferase
----------------	--

^aInkluderer fullført selvmord, suicidal depresjon, tilsiktet selvskading, tanker om selvskading, suicidal adferd, selvmordstanker, selvmordsforsøk, morbidе tanker, selvskadende adferd. Disse symptomene kan skyldes underliggende sykdom.

^bInkluderer inflammasjonsprosesser av varierende histopatologi og/eller fibrose, atelektase, interstitiell lungesykdom, lungebetennelse.

^cInkluderer hyppigst tannkjøttblødning, hematemese, hematochezia, rektalblødning, blodig diaré, melena og blødning fra magesår.

^dInkluderer erytem, eksfoliativt utslett, heteutslett, utslett, erytematøst utslett, follikulært utslett, generalisert utslett, makulært utslett, makulopapulært utslett, morbilliformt utslett, papulært utslett, pruritisk utslett, vesikulært utslett, umbilical erythema rash

^eInkluderer livmorhalsblødning, livmorforstyrrelser, livmorblødning, genitalblødning, menometroragi, menoragi, metroragi, polymenore, postmenopausal blødning, vaginalblødning

^fInkluderer manglende ejakulasjon, ejakulasjonsdysfunksjon, prematur ejakulasjon, forsinket ejakulasjon, retrograd ejakulasjon

^gDenne bivirkningen har blitt rapportert for den terapeutiske klassen SSRIer/SNRIer (se punkter 4.4. 4.6)

c. Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

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

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

Seponeringssymptomer ved avslutning av fluoksetinbehandling:

Det er vanlig at seponeringssymptomer inntreffer ved avslutning av fluoksetinbehandling.. Svimmelhet, sanseforstyrrelser (inkludert parestesi), søvnforstyrrelser (inkludert søvnløshet og intense drømmer), asteni, opphisselse eller angst, kvalme og/eller oppkast, tremor og hodepine er de vanligst rapporterte reaksjonene. Disse symptomene er vanligvis milde til moderate og selvbegrensende, men hos enkelte pasienter kan de være alvorlige og/eller mer langvarige (se pkt. 4.4). Når fluoksetinbehandlingen ikke lenger er påkrevd, anbefales det derfor at dosen fases gradvis ut (se pkt. 4.2 og 4.4).

d. Pediatrisk populasjon (se pkt. 4.4 og 5.1)

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

I kliniske studier hos barn var selvordrelatert adferd (selvmordsforsøk og suicidale tanker), fiendtlighet (rapporterte hendelser var: sinne, irritabilitet, aggresjon, agitasjon, aktiveringssyndrom), maniske reaksjoner, inkludert mani og hypomani (ingen tidligere episoder var rapportert hos disse pasientene) og neseblødning, var ofte rapportert og observert oftere blant barn og ungdom behandlet med antidepressiva sammenlignet med dem som ble behandlet med placebo.

Isolerte tilfeller av vekstretardasjon er rapportert fra klinisk bruk.

Det har ved klinisk bruk blitt rapportert isolerte tilfeller av bivirkninger som potensielt indikerer forsinket seksuell modning eller seksuell dysfunksjon hos barn (se pkt. 5.3).

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

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 overdose har inkludert kvalme, brekninger, kramper, kardiovaskulære dysfunksjoner fra asymptomatisk arytmi (inkludert nodal rytme og ventrikulære arytmier) 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. En overdose av fluoksetin alene er ytterst sjelden livsfarlig.

Håndtering

Overvåkning av hjertefunksjon og allmenntilstand er anbefalt samtidig med eventuell symptomatisk behandling. Ingen spesiell antidot er kjent.

Forsert diurese, dialyse, hemoperfusjon og plasmaferese har sannsynligvis ingen nytte. Aktivert kull, som kan anvendes sammen med sorbitol, kan være like effektivt eller bedre enn oppkast eller skylling. Ta alltid i betraktning at flere legemidler kan være involvert ved behandling av overdoser. Dersom pasientene har tatt høye doser trisykliske antidepressiva samtidig som de tar eller nettopp har tatt fluoksetin, er det nødvendig å observere pasienten over lengre tid.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antidepressiva, selektiv serotoninreopptakshemmer
ATC-kode: N06A B03

Virkningsmekanisme

Fluoksetin har en selektiv hemmende effekt på reopptak av serotonin og dette er den sannsynlige virkningsmekanismen. Fluoksetin har praktisk tatt ingen affinitet til andre reseptorer som α_1 -, α_2 - og β -adrenerge-, serotonerge-, dopaminerge-, histaminerge-, muskarine- og GABA-reseptorer.

Klinisk effekt og sikkerhet

Depressive episoder: Kliniske studier hvor pasienter med depresjon er sammenlignet med placebo og aktive kontroller er utført. Fluoksetin har vist signifikant bedre effekt sammenlignet med placebo målt ved

Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D). Fluoksetin viste en signifikant høyere responsrate (definert som en 50 % reduksjon i HAM-D score) og remisjon, sammenlignet med placebo.

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

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

Premenstruellforstyrrelse: 2 placebokontrollerte studier ble utført hos pasienter med PMDD (premenstruell dysforisk disorder), diagnostisert i henhold til DSM-IV. Inkluderte pasienter hadde symptomer av en alvorlighetsgrad som hemmet sosial og arbeidsmessig funksjon samt relasjonen til andre mennesker. Pasienter som tok orale antikonseptiva ble ekskludert. I den første studien mottok pasientene kontinuerlig 20 mg daglig dosering i 6 sykluser, og effekt ble vist i de primære effektparametrene (irritabilitet, angst og dysfori). I den andre studien, med intermitterende lutealfase dosering (20 mg daglig i 14 dager) i 3 sykluser, ble det vist forbedring i de primære effektparametrene målt ut fra en pasientbesvart skala (Daily Record of Severity of Problems, DRSP). Definitive konklusjoner vedrørende effekt og varighet av behandlingen kan likevel ikke trekkes fra disse studiene.

Pediatrisk populasjon

Depressive episoder: Det har blitt utført kliniske studier på barn og ungdom i alderen 8 år og eldre versus placebo. Fluoksetin, gitt som en 20 mg dose, er vist å være signifikant mer effektiv enn placebo i to pivotale korttidsstudier, målt som reduksjon i «Childhood Depression Rating Scale-Revised» (CDRS-R) total verdi og «Clinical Global Impression of Improvement» (CGI-I) verdier. I begge studiene fylte pasientene kriteriene for moderat til alvorlig MDD (DSM-III eller DSM-IV) ved tre forskjellige evalueringer hos praktiserende barnepsykiatere. Effekt i fluoksetinstudiene kan avhenge av inklusjon av en selektiv pasientpopulasjon (én som ikke har hatt spontan forbedring i løpet av en periode på 3-5 uker og hvor depresjonen vedvarte på tross av omfattende oppmerksomhet). Det er begrenset med data på sikkerhet og effekt etter 9 uker. Generelt fant man beskjeden effekt av fluoksetin. Responsraten (primært endepunkt, definert som 30% reduksjon i CDRS-R-verdi) viste en statistisk signifikant forskjell i én av de to pivotale studiene (58% for fluoksetin vs. 32% for placebo, $P=0,013$ og 65% for fluoksetin vs. 54% for placebo, $P=0,093$). I disse to studiene var gjennomsnittlig absolutt endring i CDRS-R fra utgangspunktet til endepunktet 20 for fluoksetin vs. 11 for placebo, $P=0,002$, og 22 for fluoksetin vs. 15 for placebo, $P<0,001$.

Effekt på vekst, se pkt 4.4 og 4.8:

19 ukers behandling viste at pediatriske forsøkspersoner som ble behandlet med fluoksetin hadde 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 matchet, kontrollert observasjonsstudie med gjennomsnittlig 1,8 år eksponering for fluoksetin, viste pediatriske forsøkspersoner ingen forskjell i vekst, justert for forventet høydetilvekst vs. deres matchede, ubehandlede kontroller (0,0 cm, $p=0,9673$).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Fluoksetin absorberes godt fra gastrointestinaltraktus etter oral administrering. Biotilgjengeligheten er uavhengig av matinntak.

Distribusjon

Fluoksetin bindes i høy grad til plasmaproteiner (ca 95 %) og har uttalt distribusjon (distribusjonsvolum: 20-40 l/kg). Steady-state plasmakonsentrasjon oppnås først etter flere ukers behandling. Steady-state konsentrasjonen etter langvarig behandling tilsvarer konsentrasjonen sett etter 4-5 uker.

Biotransformasjon

Fluoksetin har en ikke-lineær farmakokinetisk profil med first-pass i lever. Maksimal plasmakonsentrasjon oppnås vanligvis 6-8 timer etter administrering. Fluoksetin metaboliseres hovedsakelig av det polymorfe enzymet CYP2D6. Fluoksetin metaboliseres primært i leveren til den aktive metabolitten norfluoksetin (demetylfluoksetin) ved desmetylering.

Eliminasjon

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

Spesielle populasjoner

Eldre: Kinetikkparametre endres ikke hos friske eldre sammenlignet med yngre individer.

Pediatrik 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 multippel oral dosering, «steady-state» -konsentrasjon ble oppnådd innen 3-4 uker med daglig dosering.

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

Nedsatt nyrefunksjon: Etter en-dose administrering av fluoksetin til pasienter med mild, moderat eller komplett (anuri) nyresvikt, endret ikke kinetikkparametrene seg sammenlignet med friske frivillige. Det er likevel en mulighet for at steady-state plasmanivået kan øke etter gjentatt dosering.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ikke karsinogenitet eller mutagenitet i *in vitro* eller dyrestudier.

Studier på voksne dyr

I en to-generasjons studie på reproduksjonstoksisitet hos rotte er det ikke sett uønskede effekter av fluoksetin på paring eller fertilitet. Fluoksetin var ikke teratogent, og ga ikke effekter på vekst, utvikling eller reproduksjonsparametre hos avkommet. Mengden fluoksetin i fôret ga doser på 1,5, 3,9 og 9,7 mg fluoksetin/kg kroppsvekt. Hos hannmus gitt fluoksetin via fôr i 3 måneder, tilsvarende 31 mg/kg, ble det sett redusert testikkelvekt og hypospermatogenese. Dette var ved doser over maksimalt tolererbar dose (MTD), da det ble sett betydelige toksiske symptomer.

Studier på juvenile dyr

En toksikologistudie på juvenile CD rotter, viste at administrasjon av 30 mg/kg/dag av fluoksetinhydroklorid 21 til 90 dager etter fødsel resulterte i irreversibel testikkeldegenerering og nekrose, epididymal epitelial vakuolasjon, umodenhet og inaktivitet i hunnenes reproduksjonstrakt og redusert fertilitet. Forsinkelse i seksuell modning oppstod hos hanner (10 og 30 mg/kg/dag) og hunner (30 mg/kg/dag). Viktigheten av disse funnene for mennesker er ukjent. Rotter som fikk administrert 30 mg/kg hadde også redusert femurlengde sammenlignet med kontrollene og skjelettmuskeldegenerasjon, nekrose og regenerasjon. Ved 10 mg/kg/dag ble plasmanivåene i dyr omtrent 0,8 til 8,8 ganger (fluoksetin) og 3,6 til 23,2 ganger (norfluoksetin) så høye

som nivåene vanligvis observert i pediatriske pasienter. Ved 3 mg/kg/dag ble plasmanivået 0,04 til 0,5 ganger (fluoksetin) og 0,3 til 2,1 ganger (norfluoksetin) så høye som nivåene normalt observert i pediatriske pasienter.

En studie i juvenile mus har indikert at inhibisjon av serotonintransportøren hemmer vekst i beindannelsen. Dette funnet vil vise seg å støttes av kliniske funn. Reversibiliteten av denne effekten er ikke etablert.

En annen studie i juvenile mus (behandlet på dag 4 til 21 etter fødselen) har demonstrert at inhibisjon av serotonintransportørene har langvarende effekt på musens atferd. Det er ingen informasjon tilgjengelig på om effekten er reversibel. Den kliniske relevansen av dette funnet er ukjent.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Hver oppløselig tablett inneholder:

Cellulose, mikrokrySTALLinsk
Krysskarmellosenatrium
Magnesiumstearat
Silica, kolloidal vannfri

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)

Pakningsstørrelser: PVC/PVDC/aluminium blisterbrett med 30, 30x1 og 100x1 dispergerbare tabletter.
Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Til oral bruk. Tabletten kan dispergeres i vann før inntak. Oppløsningen blir uklar

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Strasse 3,
D-89079 ULM

Tyskland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

99-1727

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLTELSE/SISTE FORNYELSE

Dato for ført markedsføringstillatelse: 28.2.2001

Dato for siste fornyelse: 3.3.2010

10. OPPDATERINGSDATO

11.01.2022