

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Seromex 20 mg kapseli, kova

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kapseli sisältää fluoksetiinihydrokloridia, joka vastaa 20 mg fluoksetiinia.

#### Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Laktoosimonohydraatti

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Kapseli, kova.

Kova liivatekapseli, koko 3, runko-osa vihreä, yläosa vihreä, sisältö: valkoista jauhetta.

### 4. KLIINISET TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

##### **Aikuiset**

Vakavat masennustilat

Pakko-oireinen häiriö

Bulimia nervosa: Seromex-valmistetta käytetään psykoterapian ohella vähentämään ahmimis- ja oksentamistarvetta.

##### **Lapset ja nuoret, joiden ikä on 8 vuotta tai enemmän**

Keskivaikeat tai vaikeat vakavat masennusjaksot, jos masennus ei ole vastannut 4 – 6 psykoterapiaistuntoon.

Antidepressiivistä lääkitystä on syytä tarjota lapselle tai nuorelle, jolla on keskivaikea tai vaikea masennus ainoastaan, kun tämä samalla yhdistetään psykoterapiaan.

#### 4.2 Annostus ja antotapa

##### **Annostus**

##### Aikuiset

##### *Vakavat masennustilat*

Aikuiset ja vanhukset: Suositetaan annosta 20 mg vuorokaudessa. Annoksen sopivuutta on arvioitava ja annosta muutettava tarvittaessa 3 – 4 viikon kuluessa hoidon alusta sekä myöhemminkin kliinisen tarpeen mukaan. Vaikka suuremmat annokset saattavat lisätä haittavaikutusriskiä, voidaan annosta suurentaa potilaille, jotka eivät vastaa riittävästi 20 mg annokseen, vähitellen 60 mg maksimiannokseen asti (ks. kohta 5.1). Annos on säädettävä varovasti ja yksilöllisesti, ja potilaan ylläpitoannoksen pitää olla pienin tehokas annos.

Masennuspotilaiden hoidon on kestävä riittävän pitkään ja vähintään 6 kuukautta, jotta oireettomuus voidaan varmistaa.

### *Pakko-oireinen häiriö*

Aikuiset ja vanhukset: Suositetaan annosta 20 mg vuorokaudessa. Vaikka suuremmat annokset saattavat lisätä haittavaikutusriskiä, voidaan annosta suurentaa potilaille, jotka eivät vastaa riittävästi 20 mg annokseen, kahden viikon kuluttua vähitellen 60 mg maksimiannokseen asti.

Jos paranemista ei havaita 10 viikon kuluttua, fluoksetiinihoito tulee arvioida uudelleen. Jos saadaan hyvä hoitovaste, hoitoa voidaan jatkaa yksilöllisesti sovitetulla annoksella. Systemaattisia tutkimuksia fluoksetiinihoidon optimaalisesta kestoista ei ole tehty, mutta koska pakko-oireinen häiriö on krooninen tila, voidaan hoidon jatkamista harkita 10 viikon jälkeenkin, jos hoidolle on saatu vastetta. Annos tulee sovittaa huolella jokaiselle potilaalle, ja pienintä tehokasta ylläpitoannosta pitää käyttää. Hoidon tarvetta tulee aika ajoin arvioida uudelleen. Jotkut lääkärit suosittavat samanaikaista käyttäytymisterapiaa potilaille, joille lääkehoito on tehonnut. Pitkäaikaishoidon (yli 24 viikkoa) tehokkuutta pakko-oireisen häiriön hoidossa ei ole osoitettu.

### *Bulimia nervosa*

Aikuiset ja vanhukset: Suositetaan annosta 60 mg vuorokaudessa. Pitkäaikaishoidon (yli 3 kuukautta) tehokkuutta bulimia nervosan hoidossa ei ole osoitettu.

### *Kaikki käyttöaiheet*

Suosittettua annosta voidaan suurentaa tai pienentää. Yli 80 mg:n vuorokausiannoksia ei ole tutkittu systemaattisesti.

### Pediatriset potilaat - Lapset ja nuoret, joiden ikä on 8 vuotta tai enemmän (Keskivaikeat tai vaikeat vakavat masennusjaksot):

Erikoislääkärin tulee aloittaa ja seurata hoitoa. Aloitusannos on 10 mg vuorokaudessa. Annos on säädettävä varovasti ja yksilöllisesti ja potilaan ylläpitoannoksen pitää olla pienin tehokas annos. (*Seromex 20 mg kapselit* eivät ole sopivia aloitusannokseksi eivätkä annoksen säätämiseen. Tähän tarkoitukseen on käytettävä muita fluoksetiinia sisältäviä lääkemuotoja.)

Annosta voidaan suurentaa 20 mg:aan vuorokaudessa yhden tai kahden viikon kuluttua. Kokemuksia yli 20 mg:n vuorokausiannoksen ylittävistä annoksista on niukasti. Yli 9 viikon kestoisesta hoidosta on vain vähän tietoja.

### *Pienipainoiset lapset*

Pienipainoisilla lapsilla lääkepitoisuus plasmassa on suhteellisesti korkeampi kuin muilla, ja siksi pienehköt lääkeannokset saattavat riittää hoitovasteen saamiseksi (ks. kohta 5.2).

Jos lapsipotilas vastaa hoidolle, on arvioitava 6 kuukautta pidempään kestävä hoidon tarve. Jos hoitovastetta ei saada 9 hoitoviikon jälkeen, hoitovaihtoehtoja on harkittava.

### Vanhukset

Annoksen suurentamisessa on noudatettava varovaisuutta, eikä yli 40 mg:n vuorokausiannoksia yleensä suositeta. Suurin suositeltava annos on 60 mg/vrk.

### Maksan vajaatoiminta

Annoksen pienentämistä tai annosvälien pidentämistä (esim. 20 mg joka toinen päivä) tulee harkita potilaille, joilla on maksan vajaatoiminta (ks. kohta 5.2) sekä potilaille, jotka käyttävät samanaikaisesti lääkkeitä, joilla voi olla yhteisvaikutuksia fluoksetiinin kanssa (ks. kohta 4.5).

### Fluoksetiinin lopettamisen yhteydessä ilmaantuvat vieroitusoireet

Lääkkeenkäytön nopeaa keskeyttämistä on vältettävä. Kun fluoksetiinihoito lopetetaan, on annosta vähitellen pienennettävä ainakin 1 – 2 viikon aikana vieroitusoireiden välttämiseksi (ks. kohdat 4.4 ja 4.8). Jos

ilmaantuu sietämättömiä oireita, kun lääkkeen annosta pienennetään tai kun hoito lopetetaan, on syytä harkita aikaisemman lääkeannoksen uudelleen käyttämistä. Tämän jälkeen lääkäri voi jälleen pienentää annosta, mutta sen on tapahduttava aikaisempaa hitaammin.

## **Antotapa**

Otetaan suun kautta.

Fluoksetiini voidaan antaa kerta-annoksena tai jaettuina annoksina aterioiden yhteydessä tai aterioiden välillä.

Kun fluoksetiinilääkitys lopetetaan, elimistössä on aktiivista lääkettä vielä useita viikkoja. Tämä tulee pitää mielessä, kun hoitoa aloitetaan tai lopetetaan.

## **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Fluoksetiinin ja irreversiibelin ei-selektiivisen monoamiinioksidaasin estäjän (kuten iproniatsidin) yhdistelmä on vasta-aiheinen (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).

Fluoksetiinin ja sydämen vajaatoiminnassa käytetyn metoprololin yhdistelmä on vasta-aiheinen (ks. kohta 4.5).

## **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

### Pediatriset potilaat – Lapset ja alle 18-vuotiaat nuoret

Kliinisissä tutkimuksissa ilmeni useammin itsemurhakäyttäytymistä (itsemurhayrityksiä ja -ajatuksia) sekä vihamielisyyttä (ensisijaisesti aggressiivisuutta, uhmakasta käyttäytymistä ja suuttumusta) lapsissa ja nuorissa, joita hoidettiin antidepressiivisellä lääkityksellä kuin niillä, jotka saivat lumelääkettä. Seromex-valmistetta tulee käyttää yli 8-vuotiaille lapsille ja alle 18-vuotiaille nuorille ainoastaan keskivaikeiden tai vaikeiden vakavien masennustilojen hoitoon, eikä sitä tule käyttää muihin käyttöaiheisiin. Jos kuitenkin on kliinisesti perusteltua ja päätetään aloittaa fluoksetiinihoito, on potilasta seurattava tarkoin itsemurhaoireiden ilmaantumisen varalta. On myös vain vähän näyttöä pitkään kestäväen fluoksetiinihoidon turvallisuudesta lapsille ja nuorille, mm. mitä kasvuvaikutuksiin, sukupuoliseen kypsyymiseen sekä kognitiiviseen, emotionaaliseen ja käyttäytymisen kehittymiseen tulee (ks. kohta 5.3).

Yhdeksäntoista viikkoa kestäneessä kliinisessä lääketutkimuksessa todettiin fluoksetiinilla hoidettujen lasten ja nuorten pituuskasvun ja painonkehityksen jääneen muita pienemmiksi (ks. kohta 5.1). Ei ole näyttöä siitä, vaikuttaako fluoksetiinihoito normaalin aikuisiän pituuden saavuttamiseen. On mahdollista, että puberteettikehitys viivästyy (ks. kohdat 5.3 ja 4.8). Siksi on seurattava lapsen ja nuoren pituuskasvua ja puberteettikehitystä (pituutta, painoa ja Tanner-luokkaa) fluoksetiinihoidon aikana ja sen jälkeen. Jos jompikumpi näyttää hidastuvan, on harkittava potilaan lähettämistä lastenlääkärin arvioitavaksi.

Maniaa ja hypomaniaa todettiin yleisesti lääketutkimuksissa, joissa tutkittiin pediatria potilaita (ks. kohta 4.8). Siksi suositellaan, että seurataan säännöllisesti manian/hypomanian ilmaantumista. Jos potilas menee maniaan, fluoksetiinihoito on keskeytettävä.

Lääkettä määräävän lääkärin on tärkeää keskustella hoidon riskeistä ja hyödyistä lapsen/nuoren ja/tai tämän vanhempien kanssa.

### Itsemurha/itsemurha-ajatukset tai masennuksen paheneminen

Masennukseen liittyy lisääntynyt alttius itsemurha-ajatuksiin, itsensä vahingoittamiseen ja itsemurhiin (itsemurhaan liittyvät tapahtumat). Tämä alttius säilyy, kunnes itse taudissa tapahtuu merkittävää paranemista. Koska paranemista ei ehkä tapahdu ensimmäisten viikkojen aikana hoidon aloituksesta, tulee potilaita seurata tarkoin siihen saakka, että paranemista tapahtuu. Kliinisen kokemuksen perusteella tiedetään, että itsemurha-alttius kasvaa taudin paranemisen alkuvaiheessa.

Myös muihin psykiatriisiin sairauksiin, joihin Seromex-valmistetta voidaan määrätä, voi liittyä lisääntynyt alttius itsemurhaan liittyviin tapahtumiin. Lisäksi nämä muut sairaudet tai oireet voivat esiintyä yhtä aikaa masennuksen kanssa. Siksi samat varoitukset kuin hoidettaessa vaikeasti masentuneita potilaita tulee ottaa huomioon hoidettaessa potilaita, joilla on näitä muita psykiatrisia oireita.

Potilaat, joilla on aiemmin ollut itsemurha-ajatuksia tai -käyttäytymistä, tai joilla on merkittävässä määrin itsemurhaan liittyviä ajatuksia ennen hoidon aloitusta, ovat alttiimpia itsemurha-ajatuksille ja –yrityksille, ja heitä tulee tarkkailla erityisesti hoidon aikana. Meta-analyysi lumekontrolloiduilla psykiatrisilla aikuispotilailla tehdyistä masennuslääketutkimuksista osoitti, että alle 25-vuotiailla potilailla alttius itsemurhakäyttäytymiseen lisääntyi masennuslääkettä saaneilla verrattuna lumelääkettä saaneisiin. Riskialttiita potilaita tulee seurata tarkkaan etenkin hoidon alkuvaiheessa ja kun tehdään muutoksia annostukseen. Potilaiden (ja heidän hoitajiensa) tulee kiinnittää huomiota mahdolliseen masennuksen pahenemiseen, itsemurhakäyttäytymiseen tai –ajatusten lisääntymiseen tai outoon käytökseen. Jos tällaista esiintyy, tulee välittömästi hakeutua lääkärin hoitoon.

#### Kardiovaskulaariset vaikutukset

Fluoksetiinin markkinoille tulon jälkeen on raportoitu tapauksia, joissa potilailla on esiintynyt QT-ajan pidentymistä, kammioperäisiä rytmihäiriöitä ja myös kääntyvien kärkien takykardiaa (ks. kohdat 4.5, 4.8 ja 4.9).

Fluoksetiinin käytössä on syytä varovaisuuteen hoidettaessa potilaita, joilla on esim. perinnöllinen pitkä QT-oireyhtymä, joiden lähisuvussa on esiintynyt QT-ajan pidentymistä, joilla on jokin muu, rytmihäiriöille altistava kliininen tila (esim. hypokalemia, hypomagnesemia, bradykardia, akuutti sydäninfarkti tai kompensoimaton sydämen vajaatoiminta) tai joiden altistuminen fluoksetiinille on tavallista suurempi (esim. maksan vajaatoiminnan vuoksi) tai samanaikainen käyttö QT-aikaa pidentävien lääkevalmisteiden kanssa ja/tai kääntyvien kärkien takykardia (ks. kohta 4.5).

Jos fluoksetiinihoitoa määrätään potilaalle, jolla on jokin stabiili sydänsairaus, on harkittava EKG:n ottoa ennen hoidon aloittamista.

Jos fluoksetiinihoidon aikana havaitaan sydämen rytmihäiriöön viittaavia merkkejä, on hoito keskeytettävä ja EKG otettava.

#### Irreversiibelit epäselektiiviset monoamiinioksidaasin estäjät (kuten iproniatsidi)

SSRI-lääkkeitä ja monoamiinioksidaasin estäjiä (MAO-estäjiä) samanaikaisesti käytävillä potilailla on ilmoitettu esiintyneen vakavia, joskus jopa kuolemaan johtaneita reaktioita. Näissä tapauksissa on mainittu serotoniinisyndrooman kaltaisia piirteitä (jotka on saatettu sekoittaa maligniin neuroleptisyndroomaan (tai diagnosoida sellaiseksi)). Syproheptadiinista tai dantroleenista voi olla hyötyä potilaille, joilla näitä reaktioita esiintyy. Fluoksetiinin ja MAO-estäjän yhteisvaikutuksen oireita ovat: kuume, jäykkyys, myoklonus, autonomisen hermoston epävakaas, johon saattaa liittyä nopeita elintoimintojen muutoksia, sekä muutokset psyykkisessä tilassa, mm. sekavuus, ärtyisyys ja voimakas ahdistus, jotka saattavat johtaa deliriumiin ja koomaan.

Tämän vuoksi fluoksetiini on vasta-aiheinen yhdessä irreversiibelin epäselektiivisen MAO-estäjän kanssa (ks. kohta 4.3). Koska jälkimmäisen vaikutus kestää 2 viikkoa, fluoksetiinihoito pitäisi aloittaa vasta 2 viikkoa irreversiibelin epäselektiivisen MAO-estäjän käytön lopettamisen jälkeen. Samoin tulisi kulua vähintään 5 viikkoa fluoksetiinihoidon lopettamisesta, ennen kuin aloitetaan hoito irreversiibelillä epäselektiivisellä MAO-estäjällä.

#### Serotoniinioireyhtymä tai malignin neuroleptioireyhtymän kaltaiset tapahtumat

Harvinaisissa tapauksissa fluoksetiinihoidon yhteydessä on ilmoitettu serotoniinioireyhtymän tai neuroleptioireyhtymän kaltaisia tapahtumia, erityisesti jos samanaikaisesti on käytetty muita serotonergisiä lääkkeitä (mm. L-tryptofaania) ja/tai neuroleptejä (ks. kohta 4.5). Koska nämä oireyhtymät voivat johtaa jopa kuolemaan, on fluoksetiinihoito lopetettava ja oireenmukainen hoito aloitettava, mikäli esiintyy näitä tapahtumia (joille ominaista ovat oireryväs johon liittyy mm. kuume, jäykkyys, myoklonus, autonomisen hermoston epävakaas, johon saattaa liittyä nopeita elintoimintojen muutoksia, sekä muutokset psyykkisessä tilassa, mm. sekavuus, ärtyisyys ja voimakas agitaatio, joka etenee deliriumiin ja koomaan).

## Mania

Masennuslääkkeitä tulee käyttää varoen potilaille, joilla on esiintynyt mania- /hypomaniajaksoja. Fluoksetiinien kuten muidenkin masennuslääkkeiden käyttö on lopetettava maniavaiheessa.

## Verenvuoto

SSRI-lääkkeiden käytön yhteydessä on ilmoitettu ihoverenvuotoja, kuten ekkymoosia ja purppuraa. Ekkymoosia on ilmoitettu fluoksetiinihoidon aikana epätavallisena tapahtumana. Muita verenvuodon ilmentymiä (esim. gynekologiset ja gastrointestinaaliset verenvuodot sekä muut ihon ja limakalvojen verenvuodot) on ilmoitettu harvoin. Selektiiviset serotoniinin takaisinoton estäjät (SSRI)/ serotoniinin ja noradrenaliinin takaisinoton estäjät (SNRI) voivat suurentaa synnytyksenjälkeisen verenvuodon riskiä (ks. kohdat 4.6 ja 4.8). Varovaisuutta on noudatettava erityisesti silloin, kun potilas käyttää SSRI-lääkkeiden kanssa samanaikaisesti oraalisia antikoagulantteja, lääkkeitä, joiden tiedetään vaikuttavan verihiiutaleiden toimintaan (esim. epätyypilliset psykoosilääkkeet, kuten klotsapiini, fentiatsiini, useimmat trisykliset masennuslääkkeet, asetyylisalisyylihappo, tulehduskipulääkkeet) tai muita verenvuotoriskiä mahdollisesti lisääviä lääkkeitä sekä silloin, kun potilaalla on ollut verenvuotohäiriöitä (ks. kohta 4.5).

## Kouristukset

Masennuslääkkeisiin liittyy kouristusriski. Siksi fluoksetiinin kuten muidenkin masennuslääkkeiden käyttö tulee aloittaa varovasti potilaille, joilla on esiintynyt kouristuksia. Hoito tulee lopettaa, jos potilaalle tulee kouristuksia tai jos kouristuksia alkaa esiintyä aiempaa tiheämmin. Fluoksetiinin käyttöä on vältettävä, jos potilaalla on epästabili kouristushäiriö/epilepsia. Potilaita, joiden epilepsia on hallinnassa, on seurattava huolella (ks. kohta 4.5).

## Sähköhoito (ECT)

Fluoksetiinia käyttävillä potilailla on sähköhoidon yhteydessä tavattu harvoin pitkittyneitä kouristuskohtauksia, minkä vuoksi varovaisuutta on syytä noudattaa.

## Tamoksifeeni

Fluoksetiini, joka on tehokas CYP2D6:n estäjä, saattaa alentaa endoksifeenin (joka on yksi tamoksifeenin tärkeimmistä aktiivisista metaboliiteista) pitoisuutta elimistössä. Näin ollen fluoksetiinin käyttöä on vältettävä tamoksifeenihoidon aikana aina, jos mahdollista (ks. kohta 4.5).

## Akatisia/psykomotorinen rauhattomuus

Fluoksetiinin käyttöön on liittynyt akatisian ilmaantuminen, jota luonnehtii subjektiivisesti epämiellyttävä tai ahdistava rauhattomuus ja liikkumisen tarve, ja usein potilaan on mahdotonta istua tai seistä paikallaan. Tämä haitta ilmaantuu todennäköisimmin hoidon alkuvaiheena. Jos tällaisia oireita ilmaantuu, saattaa fluoksetiiniannoksen suurentaminen olla vahingollista.

## Diabetes

Diabeetikoilla SSRI-hoito saattaa vaikuttaa glukoositasapainoon. Fluoksetiinihoidon aikana on esiintynyt hypoglykemiaa ja hoidon loputtua hyperglykemiaa. Insuliinin ja/tai oraalisen diabeteslääkkeen annosta saatetaan joutua muuttamaan.

## Maksan/munuaisten toiminta

Fluoksetiini metaboloituu pääasiassa maksassa ja poistuu munuaisteitse. Potilaille, joiden maksan toiminta on merkittävästi heikentynyt, suositellaan pienempää, esim. joka toinen päivä tapahtuvaa annostusta. Kun vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (glomerulaarinen suodattumisnopeus, GFR < 10 ml/min) sairastaville dialyysipotilaille annettiin fluoksetiinia 20 mg/vrk 2 kuukauden ajan, ei plasman fluoksetiini- eikä norfluoksetiini-pitoisuuksissa havaittu eroa munuaistoiminnoiltaan terveisiin verrokkeihin nähden.

## Ihottuma ja allergiset reaktiot

Ihottumaa, anafylaktisia tapahtumia ja progressiivisia systeemisiä (vakaviakin) tapahtumia (liittyen ihoon, munuaisiin, maksaan tai keuhkoihin) on ilmoitettu. Fluoksetiinin käyttö on lopetettava, jos ilmenee ihottumaa tai muita allergisia ilmiöitä, joille ei löydy muuta selitystä.

### Painon lasku

Fluoksetiinia saaville potilaille voi ilmaantua painon laskua, mutta tämä on yleensä suhteessa lähtöpainoon.

### SSRI-lääkkeiden lopettamiseen liittyvät vieroitusoireet

Hoidon lopettamiseen liittyviä vieroitusoireita ilmaantuu usein, etenkin jos lääkitys lopetetaan äkillisesti (ks. kohta 4.8). Kliinisissä lääketutkimuksissa on todettu lääkeshoidon lopettamiseen liittyneen n. 60 %:lla potilaista haittavaikutuksia sekä fluoksetiinihoitoryhmässä että lumelääkettä saaneiden ryhmässä. Näistä haittavaikutuksista oli vaikeita 17 %:lla fluoksetiinihoitoryhmässä ja 12 %:lla lumelääkeryhmässä.

Vieroitusoireiden riski saattaa riippua useista tekijöistä, mm. lääkeshoidon kestosta ja annoksesta sekä hoidon lopettamisen nopeudesta. Tavallisimmin on ilmoitettu haittoina huimausta, aistimisen häiriöitä (myös parestesioita), nukkumisen häiriöitä (myös unettomuutta ja voimakkaita unia), asteniaa, agitaatiota tai ahdistuneisuutta, pahoinvointia ja/tai oksentamista, vapinaa ja päänsärkyä. Nämä oireet ovat intensiteetiltään yleensä lieviä tai keskivaikeita, mutta joillekin potilaille nämä oireet voivat olla vaikeita. Ne ilmaantuvat yleensä lääkeshoidon lopettamista seuraavan muutaman päivän kuluttua.

Yleensä nämä oireet lievenevät itsestään ja häviävät 2 viikon kuluessa, mutta joillekin potilaille oireet saattavat pitkittyä (2 – 3 kuukauteen tai ylikin). Siksi on suositeltavaa vähentää Seromex -lääkkeen annosta potilaan tarpeiden mukaisesti vähitellen 1 -2 viikon aikana, kun hoitoa ollaan lopettamassa (ks. kohta 4.2: ”Fluoksetiinin lopettamisen yhteydessä tavattavat vieroitusoireet”).

### Mydriaasi

Mydriaasia on raportoitu fluoksetiinihoidon yhteydessä, joten varovaisuuteen on syytä määrättäessä fluoksetiinia potilaille, joiden silmänsisäinen paine on kohonnut tai joilla on riski sairastua akuuttiin ahdaskulmaglaukoomaan.

### Seksuaalinen toimintahäiriö

Selektiiviset serotoniinin takaisinoton estäjät (SSRI-lääkkeet) voivat aiheuttaa seksuaalisen toimintahäiriön oireita (katso kohta 4.8). Ilmoituksia on tehty pitkäkestoisista seksuaalisista toimintahäiriöistä, joiden oireet ovat jatkuneet SSRI-lääkkeen käytön lopettamisesta huolimatta.

### Apuaine

#### *Laktoosi*

Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

## **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

### Puoliintumisaika

Farmakokineettisten ja farmakodynaamisten yhteisvaikutusten yhteydessä (esim. vaihdettaessa fluoksetiini toiseen masennuslääkkeeseen) on muistettava fluoksetiinin ja norfluoksetiinin pitkä eliminaation puoliintumisaika (ks. kohta 5.2).

### Vasta-aiheet yhdistelmät

#### *Irreversiibelit epäselektiiviset monoamiinioksidaasin estäjät (kuten iproniatsidi)*

SSRI-lääkkeitä ja monoamiinioksidaasin estäjiä (MAO-estäjiä) samanaikaisesti käyttävillä potilailla on ilmoitettu esiintyneen vakavia, joskus jopa kuolemaan johtaneita reaktioita. Näissä tapauksissa on mainittu serotoniinisyndrooman kaltaisia piirteitä (jotka on saatettu sekoittaa maligniin neuroleptisyndroomaan [tai diagnosoida sellaiseksi]). Syproheptadiinista tai dantroleenista voi olla hyötyä potilaille, joilla näitä reaktioita esiintyy. Fluoksetiinin ja MAO-estäjän yhteisvaikutuksen oireita ovat: kuume, jäykkyys, myoklonus, autonomisen hermoston epävakaas, johon saattaa liittyä nopeita elintoimintojen muutoksia, sekä muutokset psyykkisessä tilassa, mm. sekavuus, ärtyisyys ja voimakas ahdistus, jotka saattavat johtaa deliriumiin ja koomaan.

Tämän vuoksi fluoksetiini on vasta-aiheinen yhdessä irreversiibelin epäselektiivisen MAO-estäjän kanssa (ks. kohta 4.3). Koska jälkimmäisen vaikutus kestää 2 viikkoa, fluoksetiinihoito pitäisi aloittaa vasta 2 viikkoa irreversiibelin epäselektiivisen MAO-estäjän käytön lopettamisen jälkeen. Samoin tulisi kulua

vähintään 5 viikkoa fluoksetiinihoidon lopettamisesta, ennen kuin aloitetaan hoito irreversiibelillä epäselektiivisellä MAO-estäjällä.

#### *Metoprololi käytettynä sydämen vajaatoimintaan*

Metoprololin haittatapahtumien, kuten liiallisen bradykardian, riski voi kohota, koska fluoksetiini inhiboi sen metaboliaa (ks. kohta 4.3).

#### Yhdistelmät, joita ei suositella

##### *Tamoksifeeni*

Kirjallisuudessa on raportoitu farmakokineettisiä interaktiotapauksia CYP2D6:n estäjien ja tamoksifeenin välillä, joissa yhden kaikkein aktiivisimpiin tamoksifeenimetaboliitteihin kuuluvan aineen (eli endoksifeenin) pitoisuus plasmassa oli laskenut 65 - 75 %:n verran. Joissakin tutkimuksissa on raportoitu tamoksifeenihoitoon heikentynyttä tehoa tapauksissa, joissa tamoksifeenia oli käytetty yhdessä eräiden SSRI-masennuslääkkeiden kanssa. Koska riskiä tamoksifeenihoitoon tehon heikkenemiselle ei voida pois sulkea, on tamoksifeenin ja CYP2D6:n estäjien (esim. fluoksetiinin) samanaikaista käyttöä vältettävä aina, kun mahdollista (ks. kohta 4.4).

##### *Alkoholi*

Formaalissa tutkimuksessa fluoksetiini ei nostanut alkoholipitoisuutta veressä eikä voimistanut alkoholin vaikutuksia. Tästä huolimatta SSRI-hoidon ja alkoholin yhdistelmää ei suositella.

##### *MAO-A-estäjä, myös linetsolidi ja metyylylitioniikloridi (metyleenisini)*

Riskinä serotoniinisyndrooma, johon sisältyy ripuli, takykardia, hikoilu, vapina, sekavuus tai kooma. Jos näiden vaikuttavien aineiden ja fluoksetiinin yhteiskäyttöä ei voi välttää, on potilas otettava tiiviiseen kliiniseen seurantaan ja yhteiskäyttö aloitettava matalammilla suositelluilla annoksilla (ks. kohta 4.4).

##### *Mekvitatsiini*

Mekvitatsiinin haittatapahtumien (kuten QT-ajan piteneminen) riski voi kasvaa, koska fluoksetiini inhiboi sen metaboliaa.

#### Yhdistelmät, jotka vaativat varovaisuutta

##### *Fenytoiini*

Veren fenytoiinipitoisuuden vaihtelua on havaittu, kun fenytoiinia on annettu yhdessä fluoksetiinin kanssa. Joissakin tapauksissa on ilmennyt merkkejä fenytoiinin toksisuudesta. On huolehdittava varovaisista samaan aikaan käytettävien lääkkeiden annostitrausaikatauluista ja kliinisen statuksen seurannasta.

##### *Serotonergiset lääkkeet (litium, tramadoli, buprenorfiini, triptaanit, tryptofaani, selegiliini (MAO-B-estäjä), mäkikuisma (Hypericum perforatum))*

Tapauksia, joissa SSRI-lääkkeiden anto yhdessä serotonergisesti vaikuttavien lääkkeiden kanssa on johtanut lievään serotoniinisyndroomaan, on raportoitu. Tämän vuoksi fluoksetiinin ja näiden lääkkeiden yhtäaikainen käyttö on aloitettava varovasti, ja siihen on liityttävä tavallista tiiviimpi ja tiheämpi kliininen tarkkailu (ks. kohta 4.4).

##### *QT-ajan pidentyminen*

Sellaisia farmakokineettisiä ja farmakodynaamisia tutkimuksia, joissa fluoksetiinia olisi annettu yhdessä muiden QT-aikaa pidentävien lääkevalmisteiden kanssa, ei ole tehty. Riskiä fluoksetiinin ja tällaisten lääkeaineiden mahdollisesti aikaansaamalle additiiviselle vaikutukselle ei voida pois sulkea. Näin ollen fluoksetiinin ja QT-aikaa pidentävien lääkeaineiden [kuten ryhmien IA ja III rytmihäiriölääkkeiden, psykoosilääkkeiden (esim. fentiatsiini johdannaiset, pimotsidi, haloperidoli), trisyklisten masennuslääkkeiden, tiettyjen mikrobilääkkeiden (esim. sparfloksasiini, moksifloksasiini, laskimonsisäisesti annettu erytromysiini, pentamidiini), malarialääkkeiden (etenkin halofantriini), tiettyjen antihistamiinien (astemitsoli, mitsolastiini) samanaikaisessa käytössä on syytä varovaisuuteen (ks. kohdat 4.4, 4.8 ja 4.9).

*Hemostaasiin vaikuttavat lääkkeet (oraaliset antikoagulantit mekanismista riippumatta, verihiiutaleiden antiagregantit ml. asetyylisalisyylihappo ja NSAID-lääkkeet)*

Riskinä lisääntynyt verenvuoto. Kliinistä seuranta ja oraalisten antikoagulanttien käyttäjillä tavallista tiheämpää INR-arvon seuranta tulisi tehdä. Annoksen säätäminen fluoksetiinihoidon aikana ja jälkeen voi olla sopivaa (ks. kohdat 4.4 ja 4.8).

*Syproheptadiini*

On raportoitu yksittäisiä tapauksia, joissa fluoksetiinin masennusta lievittävä vaikutus on heikentynyt, kun sitä on käytetty yhdessä syproheptadiinin kanssa.

*Hyponatremiaa aiheuttavat lääkkeet*

Hyponatremia on fluoksetiinin ei-toivottu vaikutus. Käyttö yhdessä muiden hyponatremiaan liitettyjen lääkkeiden kanssa (esim. diureettien, desmopressiinin, karbamatsepiinin ja okskarbatsepiinin) voi johtaa kohonneeseen riskiin (ks. kohta 4.8).

*Epilepsian kohtauskynnystä madaltavat lääkkeet*

Kouristukset ovat fluoksetiinin ei-toivottu vaikutus. Käyttö yhdessä muiden kouristuslääkkeiden kanssa (esim. trisykliset masennuslääkkeet, muut SSRI-lääkkeet, fentiatsiinit, butyrofenonit, meflokiini, klorokiini, bupropioni, tramadoli) voi johtaa kohonneeseen riskiin.

*Muut CYP2D6-entsyymin kautta metaboloituvat lääkkeet*

Fluoksetiini on CYP2D6-entsyymin voimakas inhibiittori, joten samanaikainen hoito tämän entsyymin kautta metaboloituvalla lääkkeellä voi aiheuttaa lääkeaine-yhteisvaikutuksia erityisesti lääkkeillä, joiden terapeuttinen indeksi on kapea (kuten flekainidi, propafenoni ja nebivololi) ja joiden annos titrataan, mutta myös atomoksetiinilla, karbamatsepiinilla, trisyklisillä masennuslääkkeillä ja risperidonilla. Niiden käyttö tulee aloittaa mahdollisimman pienellä annoksella tai annos muuttua mahdollisimman pieneksi. Näin saattaa olla tehtävä myös, jos fluoksetiinia on käytetty edeltävän 5 viikon aikana.

## **4.6 Fertilitiitti, raskaus ja imetys**

### Raskaus

Joissakin epidemiologisissa tutkimuksissa fluoksetiinin käytön raskauden ensimmäisen kolmanneksen aikana on havaittu suurentavan riskiä synnyntäisiin sydänvikoihin. Näiden sydänvikojen syntymekanismi on tuntematon. Kokonaisuutena tutkimukset viittaavat siihen, että fluoksetiinia käyttävien äitien riski saada lapsi, jolla on synnyntäinen sydänvika, on 2/100. Väestössä keskimäärin riski saada lapsi, jolla on synnyntäinen sydänvika, on 1/100.

Epidemiologiset tutkimukset viittaavat siihen, että SSRI:ien käyttöön, erityisesti raskauden loppuajaksi, saattaa liittyä kohonnut keuhkoverenkierron vastus vastasyntyneillä (PPHN). Havaittu riski oli noin viisi tapausta 1000 raskautta kohti. Väestössä keskimäärin esiintyy 1-2 PPHN tapausta 1000 raskautta kohti. Fluoksetiinia ei pidä käyttää raskauden aikana, ellei raskaana olevan potilaan kliininen tilanne edellytä fluoksetiinihoitoa ja oikeuta sikiölle mahdollisesti aiheutuvan haitan. Lääkkeen käytön nopeaa keskeyttämistä on vältettävä raskauden aikana (ks. kohta 4.2 ”Annostus ja antotapa”). Jos fluoksetiinia käytetään raskauden aikana, varovaisuuteen on aihetta erityisesti raskauden myöhäisvaiheessa sekä ennen synnytystä, sillä vastasyntyneillä on havaittu seuraavia vaikutuksia: ärtyisyyttä, vapinaa, hypotoniaa, tyyntymätöntä itkua sekä imemis- tai nukkumisvaikeuksia. Nämä oireet voivat viitata joko serotonergisiin vaikutuksiin tai vieroitusoireisiin. Ilmenemisajankohta ja oireiden kesto saattavat johtua siitä, että fluoksetiinilla ja sen aktiivisella metaboliitilla, norfluoksetiinilla on pitkä puoliintumisaika (fluoksetiini 4–6 vrk ja norfluoksetiini 4–16 päivää).

Havaintoihin perustuvat tiedot osoittavat, että selektiivisille serotoniinin takaisinoton estäjille / serotoniinin ja noradrenaliinin takaisinoton estäjille altistuminen synnytyksestä edeltävän kuukauden aikana suurentaa synnytyksen jälkeisen verenvuodon riskiä (alle kaksinkertaisesti) (ks. kohdat 4.4 ja 4.8).

### Imetys

Fluoksetiinin ja sen metaboliitin, norfluoksetiinin, tiedetään kulkeutuvan äidinmaitoon.



Rintaruokinnassa oleville imeväisille lapsille on ilmaantunut haittavaikutuksia. Jos fluoksetiinihoito pidetään tarpeellisena, on harkittava imettämisen keskeyttämistä. Jos imettämistä kuitenkin jatketaan, on fluoksetiinia määrättävä pienin tehokas annos.

#### Hedelmällisyys

Eläinkokeissa on osoitettu, että fluoksetiini saattaa vaikuttaa siittiöiden laatuun (katso kohta 5.3). Tapausselostukset joitakin SSRI-lääkkeitä käyttäneistä ihmisistä ovat osoittaneet, että vaikutus siittiöihin on palautuva. Tähän mennessä vaikutusta ihmisen fertiliteettiin ei ole havaittu.

#### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

Fluoksetiini ei vaikuta ollenkaan tai vaikuttaa vain vähän kykyyn ajaa autoa tai käyttää koneita. Vaikka on osoitettu, ettei fluoksetiini vaikuta terveiden, vapaaehtoisten tutkimushenkilöiden psykomotoriseen suorituskkyyn, kaikki psyykenlääkkeet saattavat heikentää arviointikykyä ja taitoja. Potilaita tulee kehottaa välttämään autolla ajamista tai vaarallisten koneiden käyttöä, kunnes he ovat riittävän varmoja siitä, ettei suorituskky ole heikentynyt.

#### **4.8 Haittavaikutukset**

##### Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Kaikista yleisimmin raportoidut haittavaikutukset fluoksetiinihoitoa saaneilla potilailla ovat olleet päänsärky, pahoinvointi, unettomuus, uupumus ja ripuli. Haittavaikutukset saattavat lievitä ja niiden esiintyminen vähentyä hoidon jatkuessa, eivätkä ne yleensä vaadi hoidon lopettamista.

##### Haittavaikutustaulukko

Alla olevassa taulukossa luetellaan fluoksetiinin käytön yhteydessä ilmoitetut haitat aikuis- ja lapsipotilailla. Tietty näistä haittavaikutuksista ovat yleisiä muilla SSRI-lääkkeillä.

Seuraavat esiintymistiheydet on laskettu aikuisilla tehtyjen kliinisten tutkimusten (n = 9297) ja spontaaniraportoinnin perusteella.

Haittavaikutusten yleisyysluokitus: hyvin yleiset ( $\geq 1/10$ ), yleiset ( $\geq 1/100, < 1/10$ ), melko harvinaiset ( $\geq 1/1\ 000, < 1/100$ ), harvinaiset ( $\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$ ) ja tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Hyvin yleiset	Yleiset	Melko harvinaiset	Harvinaiset	Tuntematon
<i>Veri ja imukudos</i>				
			Trombosytopenia Neutropenia Leukopenia	
<i>Immuunijärjestelmä</i>				
			Anafylaktiset reaktiot Seerumitauti	
<i>Umpieritys</i>				
			Antidiureettisen hormonin epäasianmukainen erityys	
<i>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</i>				
	Heikentynyt ruokahalu <sup>1</sup>		Hyponatremia	
<i>Psyykkiset häiriöt</i>				
Unettomuus <sup>2</sup>	Ahdistuneisuus Hermostuneisuus Levottomuus	Depersonalisaatio Poikkeavan iloinen mieliala	Hypomania Mania Hallusinaatiot	

	Jännitys Heikentynyt libido <sup>3</sup> Unihäiriöt Tavallisesta poikkeavat unet <sup>4</sup>	Euforia Tavallisesta poikkeavat ajatukset Orgasmimuutokset <sup>5</sup> , Bruksismi Itsemurha-ajatukset ja -käyttäytyminen <sup>6</sup>	Kiihtyneisyys Paniikkikohtaukset Sekavuus Dysfemia Aggressio	
<i>Hermosto</i>				
Päänsärky	Heikentynyt huomiokyky Huimaus Makuhäiriöt Letargia Uneliaisuus <sup>7</sup> Vapina	Psykomotorinen yliaktiivisuus Dyskinesia Ataksia Tasapainohäiriöt Myoklonus Muistihäiriöt	Kouristukset Akatisia Kieleen ja poskeen liittyvä oireyhtymä Serotoniini-oireyhtymä	
<i>Silmät</i>				
	Näön hämärtyminen	Mydriaasi		
<i>Kuulo ja tasapainoelin</i>				
		Tinnitus		
<i>Sydän</i>				
	Sydämentykytykset Pidentynyt QT-aika EKG:ssa (QTcF $\geq$ 450 msec) <sup>8</sup>		Kammioarytmia, myös kääntyvien kärkien takykardia	
<i>Verisuonisto</i>				
	Punastuminen <sup>9</sup>	Hypotensio	Vaskuliitti Verisuonten laajeneminen	
<i>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</i>				
	Haukottelu	Hengenahdistus Nenäverenvuodot	Nielutulehdus Keuhkoihin liittyvät tapahtumat (eri histopatologista alkuperää olevat tulehdusprosessit ja/tai fibroosi) <sup>10</sup>	
<i>Ruoansulatuselimistö</i>				
Ripuli, pahoinvointi	Oksentelu Dyspepsia Kuiva suu	Dysfagia Ruoansulatuskanavan verenvuodot <sup>11</sup>	Kipu ruokatorvessa	
<i>Maksa ja sappi</i>				
			Idiosynkraattinen hepatiitti	

<i>Iho ja ihonalainen kudος</i>				
	Ihottuma <sup>12</sup> Urtikaria Kutina Liikahikoilu	Alopesia Lisääntynyt mustelmataipumus Kylmänhiki	Angioedeema Mustelmat Valoherkkyyssreak-tiot Purppura <i>Erythema multiforme</i> Stevens-Johnsonin oireyhtymä Toksinen epidermaalinen nekrolyysi (Lyellin oireyhtymä)	
<i>Luusto, lihakset ja sidekudos</i>				
	Nivelkivut	Lihaskrampit	Lihaskivut	
<i>Munuaiset ja virtsatiet</i>				
	Tihentynyt virtsaamisen tarve <sup>13</sup>	Dysuria	Virtsaumpi Virtsaamishäiriöt	
<i>Sukupuolielimet ja rinnat</i>				
	Gynekologiset verenvuodot <sup>14</sup> Erektiohäiriöt Ejakulaatiohäiriöt <sup>15</sup>	Seksuaaliset toimintahäiriöt <sup>16</sup>	Galaktorrea Hyperprolaktinemia Priapismi	Synnytyksen- jälkeinen verenvuoto <sup>18</sup>
<i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</i>				
Uupumus <sup>17</sup>	Hermostunut olo Vilunväreet	Huonovointisuus Tavallisesta poikkeava olo Kylmän tunne Lämmön tunne	Limakalvojen verenvuodot	
<i>Tutkimukset</i>				
	Painon lasku	Kohonneet transaminaasiarvot Kohonnut gammaglutamyli- transferaasiarvo		

<sup>1</sup> Mukaan lukien anoreksia

<sup>2</sup> Mukaan lukien aikaiset heräämiset aamuisin, unensaantivaikeudet, unettomuus vuorokauden unijakson keskellä

<sup>3</sup> Mukaan lukien libidon puute

<sup>4</sup> Mukaan lukien painajaiset

<sup>5</sup> Mukaan lukien kyvyttömyys saavuttaa orgasmi

<sup>6</sup> Mukaan lukien onnistuneet itsemurhat, itsetuhoinen masennus, tarkoituksellinen itsensä vahingoittaminen, ajatukset itsensä vahingoittamisesta, itsemurhakäyttäytyminen, itsemurhan ajattelu, itsemurhayritykset, ajatukset kuolemasta, itsetuhoinen käytös. Nämä oireet voivat johtua perussairaudesta.

<sup>7</sup> Mukaan lukien liikaunisuus, sedaatio

<sup>8</sup> Perustuen kliinisten tutkimusten EKG-mittauksiin.

<sup>9</sup> Mukaan lukien kuumat aallot

<sup>10</sup> Mukaan lukien atelektaasi, interstitiaalinen keuhkosairaus, pneumoniitti

<sup>11</sup> Mukaan lukien yleisimmin verenvuoto ikenistä, veren oksentaminen, verinen uloste, verenvuoto peräaukosta, verenvuotoripuli, meleenat ja mahahaavaverenvuoto

<sup>12</sup> Mukaan lukien eryteema, eksfoliativinen ihottuma, lämmön aiheuttama ihottuma, ihottuma, punoittava ihottuma, follikulaarinen ihottuma, yleistynyt ihottuma, makulaarinen ihottuma, makulopapulaarinen

ihottuma, tuhkarokon kaltainen ihottuma, papulaarinen ihottuma, kutiava ihottuma, rakkulainen ihottuma, umbilikaalinen eryteema

<sup>13</sup> Mukaan lukien pollakisuria

<sup>14</sup> Mukaan lukien verenvuodot kohdunkaulasta, kohdun toimintaan liittyvät häiriöt, verenvuodot kohdusta, sukupuolielinten verenvuodot, menometrorragia, runsaat kuukautisvuodot, lyhyet kuukautiskierrot, postmenopausaaliset verenvuodot, kohtuverenvuodot, verenvuodot emättimestä

<sup>15</sup> Mukaan lukien ejakulaation epäonnistuminen, ejakulaatiohäiriöt, liian varhainen siemensyöksy, viivästynyt siemensyöksy, retrogradinen ejakulaatio

<sup>16</sup> Pysyy toisinaan hoidon lopettamisen jälkeen

<sup>17</sup> Mukaan lukien astenia

<sup>18</sup> Tätä haittatapahtumaa on ilmoitettu selektiiviset serotoniinin takaisinoton estäjät / serotoniinin ja noradrenaliinin takaisinoton estäjät -luokkaan kuuluvien lääkkeiden yhteydessä (ks. kohdat 4.4 ja 4.6).

### Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

#### *Itsemurha / itsemurha-ajatukset tai kliinisen tilan paheneminen*

Itsemurha-ajatuksia ja -käyttäytymistä on raportoitu fluoksetiinihoidon aikana tai pian hoidon lopettamisen jälkeen (ks. kohta 4.4).

#### *Luunmurtumat*

Epidemiologiset tutkimukset, jotka on tehty pääasiassa yli 50-vuotiaille SSRI- tai trisyklisiä masennuslääkkeitä käyttäville potilaille, ovat osoittaneet suurentuneen riskin luunmurtumiin. Suurentuneen luunmurtumariskin vaikutusmekanismia ei tunneta.

#### *Fluoksetiinilääkityksen lopettamisen yhteydessä havaitut vieroitusoireet*

Fluoksetiinihoidon lopettaminen johtaa yleisesti vieroitusoireisiin. Kaikista yleisimmin raportoidut reaktiot ovat olleet huimaus, tuntohäiriöt (mukaan lukien parestesiat), unihäiriöt (mukaan lukien unettomuus ja vilkkaat unet), astenia, kiihtymys tai ahdistuneisuus, pahoinvointi ja/tai oksentelu. Yleensä nämä reaktiot ovat luonteeltaan lieviä tai kohtalaisia ja itsestään rajoittuvia. Joillakin potilailla ne voivat kuitenkin ilmetä vakavina ja/tai jatkua pidemmän aikaa (ks. kohta 4.4). Siksi suositellaan fluoksetiiniannoksen asteittaista pienentämistä, kun fluoksetiinihoitoa ei enää tarvita (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

### Pediatriset potilaat (ks. kohdat 4.4 ja 5.1)

Seuraavissa kappaleissa on kuvattu lähemmin tiettyjä haittavaikutuksia, joita on havaittu erityisesti tässä potilasryhmässä tai joiden esiintymistiheys eroaa tässä potilasryhmässä. Näiden tapahtumien esiintymistiheys perustuu pediatrien kliinisten tutkimusten altistuksiin (n = 610).

Lapsilla suoritetuissa kliinisissä tutkimuksissa itsemurhakäyttäytymistä (itsemurhayrityksiä ja -ajatuksia), vihamielisyyttä (raportoidut tapahtumat olivat suuttumusta, ärtyneisyyttä, aggressiota, ahdistuneisuutta, aktivaatiosyndroomaa), maanisia reaktioita, sekä maniaa että hypomaniaa (näillä potilailla ei ollut raportoitu aiempia kohtauksia) ja nenäverenvuotoa raportoitiin usein ja todettiin yleisemmin masennuslääkitystä saaneilla lapsilla ja nuorilla kuin lumelääkettä saaneilla.

Kliinisessä käytössä on yksittäistapauksissa raportoitu kasvun hidastumista (ks. lisäksi kohta 5.1). Lapsilla suoritetuissa kliinisissä tutkimuksissa fluoksetiinihoitoon liittyi alkalisen fosfataasin pitoisuuden pienenemistä.

Yksittäistapauksissa on kliinisen käytön yhteydessä lapsilla raportoitu haittavaikutuksia, jotka mahdollisesti viittaavat viivästyneeseen seksuaaliseen kypsymiseen tai seksuaalisiin toimintahäiriöihin (ks. lisäksi kohta 5.3).

### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi  
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea  
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri  
PL 55  
00034 Fimea

## 4.9 Yliannostus

### Oireet

Pelkän fluoksetiinin aiheuttamat yliannostuksen oireet ovat yleensä lieviä. Yliannostuksen oireita ovat olleet pahoinvointi, oksentelu, kouristukset, kardiovaskulaariset häiriöt vaihdellen oireettomista rytmihäiriöistä (myös nodaali- ja kammioarytmioista) tai QT-ajan pitenemiseen viittaavista EKG-löydöksistä sydämenpysähdykseen (myös erittäin harvinaisiin kääntyvien kärkien takykardiatapauksiin), keuhkojen toimintahäiriö sekä keskushermostovaikutukset kiihtymyksestä aina koomaan asti. Hyvin harvoin on todettu pelkästään fluoksetiiniyliannoksen aiheuttaneita kuolemantapauksia. Sydämen ja elintoimintojen seuranta suositellaan, samoin yleistä oireenmukaista hoitoa ja tukihoidoa. Erityistä vastalääkettä ei tunneta.

### Hoito

Tehostetun diureesin, dialyysin, hemoperfuusion tai verenvaihdon hyöty on epätodennäköistä. Aktiivihiili, jota voidaan käyttää sorbitolin kanssa, saattaa olla yhtä tehokas tai tehokkaampi kuin oksennuttaminen tai mahahuuhtelu. Yliannostuksen hoidossa on huomioitava, että potilas on saattanut ottaa useita lääkkeitä samanaikaisesti. Potilasta on ehkä syytä seurata pidemmän aikaa, jos hän on ottanut yliannoksen trisyklisiä masennuslääkkeitä ja jos hän samalla käyttää tai on hiljattain käyttänyt fluoksetiinia.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: selektiiviset serotoniinin takaisinoton estäjät  
ATC-koodi: N06A B03

### Vaikutusmekanismi

Fluoksetiini on selektiivinen serotoniinin takaisinoton estäjä, jonka vaikutusmekanismi luultavimmin perustuu juuri tähän estovaikutukseen. Fluoksetiinilla ei ole käytännössä hakuisuutta muihin reseptoreihin, kuten  $\alpha_1$ -,  $\alpha_2$ - ja  $\beta$ -adrenergisiin, serotonergisiin, dopaminergisiin, histaminergisiin (H1) reseptoreihin eikä muskariini- eikä GABA-reseptoreihin.

### Kliininen teho ja turvallisuus

#### *Vakavat masennustilat*

Kliinisiä tutkimuksia on tehty vakavaa masennustilaa sairastaville potilaille käyttäen vertailuvalmisteina lumelääkettä ja aktiivista verrokkia. Hamiltonin arviointiasteikolla (HAM-D) mitattuna fluoksetiini todettiin merkitsevästi tehokkaammaksi kuin lumelääke. Näissä tutkimuksissa fluoksetiinilla saatiin huomattavasti parempi hoitovaste (määriteltynä 50 %:n HAMD- pisteiden arvon pienenemisenä) ja remissio merkitsevästi useammin kuin plasebolla.

#### *Annosvaste*

Kliinisissä, vakioannoksisissa lääketutkimuksissa, joihin on osallistunut vakavaa masennustilaa sairastavia potilaita, todettiin annos-vastekäyrä tasaiseksi, mikä viittaa siihen, että suositusannosta suurempien annosten käyttö ei paranna lääkkeestä saatavaa hyötyä potilaille. Kliinisestä kokemuksesta kuitenkin tiedetään, että annoksen suurentaminen saattaa olla joillekin potilaille eduksi.

### *Pakko-oireinen häiriö*

Lyhytaikaisissa tutkimuksissa (alle 24 viikkoa) fluoksetiini osoittautui plaseboa huomattavasti tehokkaammaksi. Hoidon vaikutus näkyi jo annostasolla 20 mg/vrk, mutta suuremmilla annoksilla (40–60 mg/vrk) vaste saatiin useammin. Tehokkuutta ei ole osoitettu pitkäaikaistutkimuksissa (kolmen lyhytaikaisen tutkimuksen jatkotutkimus ja relapsien estotutkimus).

### *Bulimia nervosa*

Lyhytaikaisissa tutkimuksissa (alle 16 viikkoa), joissa arvioitiin DSM-III-R-kriteerien mukaisesti bulimia nervosaa sairastavia avohoitopotilaita, fluoksetiini 60 mg vuorokaudessa vähensi ahmimis-, oksentamis- ja tyhjentämistarvetta huomattavasti tehokkaammin kuin lumelääke. Pitkäaikaistehokkuudesta ei kuitenkaan voida tehdä johtopäätöksiä.

### *Kuukautisia edeltävä dysforinen häiriö*

Kahdessa plasebokontrolloidussa tutkimuksessa arvioitiin potilaita, jotka täyttivät kuukautisia edeltävän dysforisen häiriön (pre-menstrual dysphoric disorder, PMDD) diagnoosikriteerit DSM-IV:n mukaan. Potilaat otettiin tutkimukseen, jos oireet olivat niin vakavia, että ne vaikuttivat sosiaalisiin ja ammatillisiin toimiin ja ihmissuhteisiin. Ehkäisytabletteja käyttäviä potilaita ei otettu tutkimukseen mukaan. Ensimmäisessä tutkimuksessa annettiin 20 mg fluoksetiinia vuorokaudessa yhtäjaksoisesti 6 kuukautiskierron ajan, ja paranemista havaittiin ensisijaisen tehokkuusparametrin osalta (ärtyneisyys, ahdistuneisuus ja huonovointisuus). Toisessa tutkimuksessa, jossa lääkettä annettiin ainoastaan keltarauhasvaiheessa (20 mg/vrk 14 vuorokautta) 3 kuukautiskierron ajan, paranemista havaittiin ensisijaisen tehokkuusparametrin osalta (Daily Record of Severity of Problems -asteikko). Selkeitä, johtopäätöksiä tehokkuudesta tai hoidon kestosta ei näiden tutkimusten perusteella voida kuitenkaan tehdä.

### Pediatriset potilaat

#### *Vakavat masennustilat*

Fluoksetiinia on verrattu lumelääkkeeseen kliinisissä lääketutkimuksissa, joihin on osallistunut lapsia ja nuoria iältään 8 vuotta tai enemmän. Kahdessa lyhytkestoisessa pivotaalitutkimuksessa on osoitettu, että 20 mg:n fluoksetiiniannos on merkittävästi tehokkaampi kuin lumelääke, kun vastemittarina käytettiin Childhood Depression Rating Scale-Revised -asteikon (CDRS-R) kokonaispistemäärää sekä Clinical Global Impression of Improvement -asteikon (CGI) pistemääriä. Molemmissa tutkimuksissa potilaat täyttivät keskivaikean tai vaikean masennustilan (DSM-III:n tai DSM-IV:n mukaan) kriteerit, jotka kliinikkolastenpsykiatrit olivat arvioineet kolme eri kertaa. Fluoksetiinitutkimusten tehoa kuvaava tulos saattaa riippua valikoidun potilasotoksen mukaan ottamisesta tutkimukseen (eli tutkittiinkin potilaita, jotka eivät olleet spontaanisti parantuneet 3 -5 viikon aikana ja joiden masennus ei lievittänyt huolimatta merkittävistä hoitotoimista). Turvallisuutta ja tehoa kuvaavia tietoja on vain vähän 9 viikkoa ylittävistä hoidosta. Kaiken kaikkiaan näyttö fluoksetiinin tehosta oli vaatimaton. Vasteiden ilmaantuvuus (joka määritettiin CDRS-R-asteikon pistemäärän 30 %:n vähenemisenä) oli tilastollisesti merkittävästi erisuuri yhdessä pivotaalitutkimuksessa kahdesta (fluoksetiini 58 % vs. lumelääke 32 %  $P=0,013$  ja fluoksetiini 65 % vs. lumelääke 54 %  $P=0,093$ ). Näissä kahdessa tutkimuksessa lähtötilanteesta päätetapahtumaan CDRS-R-asteikolla keskimääräinset absoluuttiset muutokset olivat seuraavat: fluoksetiini 20 vs. lumelääke 11,  $P=0,002$  sekä fluoksetiini 22 vs. lumelääke 15,  $P<0,001$ .

#### *Vaikutukset kasvuun, ks. kohdat 4.4 ja 4.8*

19 viikkoa kestäneen hoidon jälkeen fluoksetiinia kliinisessä tutkimuksessa saaneet lapset olivat kasvaneet keskimäärin 1,1 cm ( $p=0,004$ ) ja 1,1 kg ( $p=0,008$ ) vähemmän kuin lumelääkettä saaneet lapset. Retrospektiivisessä, ei-kokeellisessa parikkitutkimuksessa, jonka yhteydessä potilaat altistuivat fluoksetiinille keskimäärin 1,8 vuoden ajan, fluoksetiinia saaneilla potilailla ei todettu muutoksia pituutensa kasvussa suhteessa odotettuun aikuispituuteen verrattuna hoitoa saamattomaan kontrolliryhmään (0,0 cm;  $p=0,9673$ )

## 5.2 Farmakokinetiikka

### Imeytyminen

Suun kautta annettuna fluoksetiini imeytyy hyvin maha-suolikanavasta. Ruoka ei vaikuta fluoksetiinin biologiseen hyötyosuuteen.

### Jakautuminen

Suurin osa (95 %) fluoksetiinista sitoutuu plasman proteiineihin ja fluoksetiini jakautuu laajasti (jakautumistilavuus: 20–40 l/kg). Lääkkeen pitoisuudet plasmassa saavuttavat vakaan tilan usean viikon annostelun jälkeen. Vakaan tilan pitoisuudet pitkäaikaikäskäytön jälkeen vastaavat niitä pitoisuuksia, jotka todetaan 4–5 viikon käytön jälkeen.

### Biotransformaatio

Fluoksetiinin farmakokinetiikka on epälineaarinen, ja maksassa tapahtuu ensikierron metabolia. Pitoisuus nousee plasmassa huippuunsa yleensä 6–8 tunnin kuluttua lääkkeen antamisesta. Fluoksetiini metaboloituu laajasti polymorfisen CYP2D6-entsyymin välityksellä. Fluoksetiini metaboloituu pääosin maksassa aktiiviseksi metaboliitiksi, norfluoksetiiniksi (demetyylifluoksetiini), demetylaation kautta.

### Eliminaatio

Fluoksetiinin eliminaation puoliintumisaika on 4–6 vuorokautta ja norfluoksetiinin 4–16 vuorokautta. Pitkien puoliintumisaikojen vuoksi lääkettä on elimistössä vielä 5–6 viikkoa hoidon lopettamisen jälkeen. Erittyminen tapahtuu pääosin (60 %) munuaisten kautta. Fluoksetiini erittyy äidinmaitoon.

### Erityisryhmät

#### *Vanhukset*

Kinetiikassa ei ole eroja terveiden vanhusten ja nuorempien henkilöiden välillä.

#### *Pediatriset potilaat*

Lapsilla fluoksetiinin keskimääräinen pitoisuus on n. 2-kertainen ja norfluoksetiinin pitoisuus 1,5-kertainen verrattuna nuoriin potilaisiin. Vakaan tilan pitoisuudet plasmassa riippuvat potilaan painosta ollen korkeammat, jos lapsi on pienipainoinen (ks. kohta 4.2). Toistuvan oraalisien annosten jälkeen fluoksetiini ja norfluoksetiini kumuloituvat voimakkaasti lapsissa aivan kuten aikuisissakin; vakaan tilan pitoisuus saavutetaan 3 – 4 viikossa päivittäisen lääkkeen käytön jälkeen.

#### *Maksan vajaatoiminta*

Maksan vajaatoiminnassa (alkoholikirroosissa) fluoksetiinin puoliintumisaika pitenee 7 päivään ja norfluoksetiinin 12 päivään. Pienempää annosta tai antovälien pidentämistä tulee harkita.

#### *Munuaisten vajaatoiminta*

Kun potilaille, joilla on lievästi tai kohtalaisesti heikentynyt tai täysin lakannut (anuria) munuaistoiminta, annettiin kerta-annos fluoksetiinia, ei kinetiikassa havaittu eroja terveillä vapaaehtoisilla havaittuihin arvoihin nähden. Toistuvan annostelun jälkeen voi plasman vakaan tilan pitoisuus kuitenkin suurentua.

## 5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

*In vitro* -tutkimuksissa tai eläintutkimuksissa ei ole havaittu todisteita karsinogeenisuudesta eikä mutageenisuudesta.

### Eläinkokeet täysikasvuisilla eläimillä

Kaksi sukupolvea kestäneessä lisääntymistutkimuksessa rotilla, fluoksetiinilla ei ollut haittavaikutuksia paritteluun eikä fertilitettiin, se ei ollut teratogeeninen, eikä vaikuttanut jälkeläisten kasvuun, kehitykseen tai lisääntymiseen.

Pitoisuudet ruuassa vastasivat suunnilleen 1,5; 3,9 ja 9,7 mg fluoksetiinia ruumiin painokiloa kohti.

Fluoksetiini, annettuna 3 kuukauden ajan ruuassa päivittäin noin 31 mg/kg vastaava annos, laski uroshiirten kivesten painoa ja vähensi siittiöiden muodostumista. Tämä annos kuitenkin ylittää suurimman siedetyn annoksen (MTD), sillä merkittäviä toksisia vaikutuksia oli nähtävissä.

### Eläinkokeet nuorilla eläimillä

CD-rotilla tehdyissä juveniilia toksisuutta kuvaavissa tutkimuksissa ilmeni palautumatonta kivesten degeneraatiota ja nekroosia, lisäkivesten epiteelin vakuolisaatiota, kypsymättömyyttä sekä naarasten suku- ja lisääntymiselinten inaktiivisuutta ja heikentynyttä hedelmällisyyttä, kun rotille annettiin fluoksetiinihydrokloridia annoksella 30 mg/kg/vrk syntymän 21 – 90 jälkeisinä päivinä. Urosrotissa (annoksilla 10 ja 30 mg/kg/vrk) ja naarasrotissa (annoksella 30 mg/kg/vrk) todettiin sukupuolisen kypsymisen hidastumista. Näiden havaintojen merkitystä ihmiselle ei tunneta. Kun rotille annettiin 30 mg/kg fluoksetiinia, kasvoi reisiluu vähemmän kuin verrokkirotilla ja samalla todettiin luurankoli hasten degeneraatiota, nekroosia ja regeneraatiota. Annoksella 10 mg/kg/vrk olivat rottien plasman fluoksetiinipitoisuudet 0,8 – 8,8-kertaiset ja norfluoksetiinipitoisuudet 3,6 – 23,2-kertaiset verrattuna pitoisuuksiin, joita yleensä todetaan lapsipotilailla. Annoksella 3 mg/kg/vrk olivat rottien plasman fluoksetiinipitoisuudet 0,04 – 0,5-kertaiset ja norfluoksetiinipitoisuudet 0,3 – 2,1-kertaiset verrattuna pitoisuuksiin, joita yleensä todetaan lapsipotilailla.

Nuorilla hiirillä tehty tutkimus viittaa siihen, että serotoniinin kuljetusmekanismin estäminen vähentää luun kumulatiivista muodostumista. Tämä havainto näyttää sopivan siihen mitä kliinisestikin on todettu. Ei tiedetä, onko tämä vaikutus palautuva.

Toinen nuorilla hiirillä tehty tutkimus (hoidettiin päivinä 4 – 21 syntymän jälkeen) osoitti, että serotoniinin kuljetusmekanismin estäminen vaikutti pitkään hiirten käyttäytymiseen. Tämän vaikutuksen palautuvuudesta ei ole tietoja. Tämän havainnon kliinistä merkitystä ei tunneta.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

#### Kapselin sisältö:

Laktoosimonohydraatti

Mikrokiteinen selluloosa

Magnesiumstearaatti

Vedetön kolloidinen piidioksidi

#### Kapselin kuori:

Liivate

Titaanidioksidi (E 171)

Keltainen rautaoksidi (E 172)

Kinoliinikeltainen (E 104)

Indigokarmiini (E 132)

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kesto aika**

4 vuotta



#### **6.4 Säilytys**

Säilytä alle 25 °C.

Säilytä alkuperäispakkauksessa kosteudelta suojattuna.

#### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot**

PVC/PVDC/Alumiiniläpipainopakkaus

Pakkauskoot: 10, 14, 20, 28, 30, 60 ja 100 kapselia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

#### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Ei erityisvaatimuksia.

### **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

ratiopharm GmbH  
Graf-Arco-Strasse 3  
89079 Ulm  
Saksa

### **8. MYYNTILUVAN NUMERO**

12422

### **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 24.2.1997  
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 27.3.2010

### **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

18.2.2021

## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Seromex 20 mg hårda kapslar

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En hård kapsel innehåller fluoxetinhydroklorid motsvarande 20 mg fluoxetin.

#### Hjälpämne med känd effekt

Laktosmonohydrat

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

### 3. LÄKEMEDELSFORM

Hård kapsel.

Hård gelatinkapsel, storlek 3, med grön underdel och grön överdel. Innehåller vitt pulver.

### 4. KLINISKA UPPGIFTER

#### 4.1 Terapeutiska indikationer

##### **Vuxna**

Egentliga depressioner

Tvångssyndrom

*Bulimia nervosa*: Seromex är indicerat som ett komplement till psykoterapi för att minska hetsätning och självrensning.

##### **Barn och ungdomar från 8 års ålder**

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

#### 4.2 Dosering och administreringsätt

##### **Dosering**

##### Vuxna

##### *Egentliga depressioner*

Vuxna och äldre: Den rekommenderade dosen är 20 mg dagligen. Dosen bör omprövas och vid behov justeras inom 3–4 veckor från behandlingsstart och därefter då det bedöms kliniskt motiverat. 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. Dosen skall anpassas noga för varje individ och uppehållsdosen hållas på lägsta effektiva dos.

Patienter med depression bör behandlas tillräckligt länge och under minst 6 månader för att säkerställa att de uppnår symtomfrihet.

### *Tvångssyndrom*

Vuxna och äldre: Den rekommenderade dosen 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.

Om ingen förbättring ses inom 10 veckor bör fluoxetinbehandlingen omprövas. Om ett bra behandlingsvar erhålls kan behandlingen fortsätta vid en dos som är individuellt anpassad. Systematiska studier för att undersöka optimal längd på behandlingen saknas, men eftersom tvångssyndrom är ett kroniskt tillstånd kan fortsatt behandling även efter 10 veckor övervägas hos patienter som svarat på behandlingen. Dosen skall anpassas noga för varje individ och hållas på lägsta effektiva uppehållsdos. Det fortsatta behovet av behandling skall utvärderas regelbundet. Vissa läkare rekommenderar samtidig beteendeterapi för patienter som svarat på farmakoterapi. Effekt av långtidsbehandling (i mer än 24 veckor) har inte visats för indikationen tvångssyndrom.

### *Bulimia nervosa*

Vuxna och äldre: Rekommenderad dygnsdos är 60 mg. Effekt av långtidsbehandling (i mer än 3 månader) har inte visats för indikationen *bulimia nervosa*.

### *Alla indikationer*

De rekommenderade doserna kan ökas eller minskas. Doser på mer än 80 mg per dag har inte systematiskt studerats.

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

Behandlingen ska inledas och övervakas av specialist. Startdosen är 10 mg per dag. Dosen skall anpassas noga för varje individ och hållas på lägsta effektiva dos (*Seromex 20 mg kapslar* lämpar sig inte för behandlingsstart eller dositering. För detta ändamål ska andra läkemedelsformer av fluoxetin användas.). Efter en till två veckor kan dosen ökas till 20 mg per dag. Erfarenhet av dygnsdoser större än 20 mg per dag är ringa. Det finns endast begränsad erfarenhet av behandling under en längre tid än 9 veckor.

### *Barn med låg kroppsvikt*

Läkemedelshalten i plasma hos barn med låg kroppsvikt är förhållandevis högre än hos andra, och följaktligen kan terapeutisk effekt uppnås med lägre doser (se avsnitt 5.2).

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

### Äldre

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

### Nedsatt leverfunktion

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

### Utsättningssymtom efter behandling med fluoxetin

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

## Administreringsätt

Oral användning.

Fluoxetin kan ges som enstaka dos eller uppdelad på flera doser dagligen, och kan intas såväl i samband med måltid som på tom mage.

När fluoxetinbehandlingen avbryts kommer den aktiva substansen att finnas kvar i kroppen i ytterligare flera veckors tid. Detta bör man betänka då behandling påbörjas eller avslutas.

### 4.3 Kontraindikationer

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

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

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

### 4.4 Varningar och försiktighet

#### Pediatrik population - Barn och ungdomar under 18 år

I kliniska studier förekom självmordsrelaterat beteende (självmordsförsök och självmordstankar) och fientlighet (främst aggression, trots och ilska) mer frekvent hos barn och ungdomar som behandlades med antidepressiva läkemedel än hos dem som behandlades med placebo. Seromex ska endast användas vid behandling av barn och ungdomar i åldern 8 till 18 år vid måttlig till svår egentlig depression och inte för behandling av någon annan indikation. Om man på grundval av kliniska behov ändå beslutar om behandling med fluoxetin skall patienten noggrant övervakas med avseende på eventuella självmordssymtom. Dessutom föreligger endast begränsade data vad gäller säkerhet på lång sikt hos barn och ungdomar inkluderande effekter på bl.a. tillväxt, könsmognad samt kognitiv, emotionell och beteendemässig utveckling (se avsnitt 5.3).

Minskad längdtillväxt och viktökning observerades hos barn och ungdomar som behandlades med fluoxetin i en klinisk studie på 19 veckor (se avsnitt 5.1). Det har inte fastställts om förmågan att uppnå normal vuxenlängd påverkas. Försenad pubertet kan inte uteslutas (se avsnitt 5.3 och 4.8). Tillväxt och pubertetsutveckling (längd, vikt och utveckling på Tanner-skalan) bör därför följas under och efter behandling med fluoxetin. Om utvecklingen hos någon av dessa parametrar avtar bör man överväga att remittera till barnläkare.

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

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

#### Suicid/suicidtankar eller klinisk försämring av depressionen

Depression är associerat med en ökad risk för suicidtankar, självskador och suicid (självmordsrelaterade händelser). Denna risk kvarstår tills signifikant förbättring inträtt. Eftersom förbättring kan utebli under de första behandlingsveckorna, 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 Seromex förskrivs kan också vara associerade med ökad risk för suicidalt beteende. Dessa tillstånd eller symtom kan dessutom vara komorbida med egentlig depression. De försiktighetsmått som iakttas vid behandling av patienter med egentlig depression bör därför också iakttas vid behandling av patienter med andra psykiatriska sjukdomar.

Det är känt att patienter som tidigare uppvisat suicidalitet samt patienter med påtagliga suicidtankar innan behandlingen påbörjas har en ökad risk för suicidtankar eller suicidförsök och bör observeras noga under behandlingen. En meta-analys baserad på placebo-kontrollerade kliniska studier av antidepressiva läkemedel hos vuxna patienter med psykiatriska sjukdomar påvisade en ökad risk för suicidalt beteende under behandling med antidepressiva läkemedel jämfört med placebo hos patienter yngre än 25 år. Patienter med risk för suicidalt beteende skall följas noga särskilt under de tidiga faserna av behandlingen och vid dosförändringar. Patienter (och vårdgivare) bör uppmanas att vara observanta på tecken till klinisk försämring, ökat suicidalt beteende/suicidtankar eller andra beteendeförändringar, och att omgående kontakta läkare om sådana tecken uppkommer.

#### Kardiovaskulära effekter

Fall av förlängda QT-intervall och ventrikulära arytmier, inklusive torsades de pointes, har rapporterats efter lanseringen av fluoxetin (se avsnitt 4.5, 4.8 och 4.9).

Försiktighet bör iaktas när fluoxetin används för behandling av patienter med exempelvis medfött förlängt QT-syndrom, ärftlig QT-förlängning i släkten, med andra kliniska riskfaktorer för arytmier (t.ex. hypokalemi, hypomagnesemi, bradykardi, akut hjärtinfarkt eller okompenserad hjärtsvikt) eller med ökad exponering för fluoxetin (t.ex. på grund av leversvikt) eller samtidig användning av läkemedel som kan inducera QT-förlängning och/eller torsades de pointes (se avsnitt 4.5).

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

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

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

Allvarliga reaktioner, ibland med dödlig utgång, har rapporterats hos patienter som fått SSRI i kombination med en MAO-hämmare. Symtom påminnande om serotonergt syndrom (vilket kan likna och misstas för eller diagnostiseras som malignt neuroleptika-syndrom) har rapporterats i dessa fall. Cyproheptadin eller dantrolen kan vara till nytta om dessa symtom uppkommer. Interaktioner mellan fluoxetin och någon MAO-hämmare omfattar symtom som: hypertermi, rigiditet, myoklonus, autonom instabilitet, eventuellt med snabba växlingar i de vitala funktionerna; förändringar i mental status som omfattar förvirring, irritabilitet och kraftig ångest, vilka kan utvecklas till delirium och koma.

Därför är fluoxetin kontraindicerat i kombination med irreversibla, icke-selektiva MAO-hämmare (se avsnitt 4.3). Eftersom effekten av de sistnämnda håller i sig i två veckor, ska en behandling med fluoxetin påbörjas först då 2 veckor förflutit sedan behandling med en irreversibel, icke-selektiv MAO-hämmare har avslutats. Minst 5 veckor bör å andra sidan förflyta innan patienter som behandlats med fluoxetin överförs till en irreversibel, icke-selektiv MAO-hämmare.

#### Serotonergt syndrom eller reaktioner som liknar malignt neuroleptikasyndrom

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 t.o.m. kan leda till döden, skall fluoxetin utsättas och symtomatisk behandling sättas in om de inträffar. Dessa reaktioner karaktäriseras av komplexa symtom med bl.a. hypertermi, rigiditet, myoklonus, autonom instabilitet, eventuellt med snabba växlingar i de vitala funktionerna; förändringar i mental status som omfattar förvirring, irritabilitet och häftig agitation, vilka kan utvecklas till delirium och koma.

#### Mani

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

#### Blödningar

Blödningar i huden, t.ex. ekkymos och purpura, har rapporterats vid behandling med SSRI-läkemedel.

Ekkymos har rapporterats som en mindre vanlig biverkning av fluoxetin. Andra blödningar (t.ex. gynekologiska blödningar, blödningar från mag-tarmkanalen och andra hud- och slemhinneblödningar) har rapporterats i sällsynta fall. SSRI-/SNRI-läkemedel kan öka risken för postpartumblödning (se avsnitt 4.6

och 4.8). Försiktighet bör iaktas särskilt hos patienter som får SSRI-preparat i kombination med orala antikoagulantia eller läkemedel med känd inverkan på trombocytfunktionen [t.ex. atypiska neuroleptika som klozapin, fentiazinderivater, de flesta tricykliska antidepressiva, acetylsalicylsyra, icke-steroida antiinflammatoriska smärtstillande medel (NSAID)] eller andra läkemedel som kan öka blödningsrisken. Försiktighet bör även iaktas hos patienter med känd blödningsbenägenhet (se avsnitt 4.5).

#### Kramper

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

#### Elektrokonvulsiv behandling (ECT)

Hos patienter som behandlas med fluoxetin har i sällsynta fall förekommit förlängda krampanfall i samband med ECT. Försiktighet bör därför iaktas.

#### Tamoxifen

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

#### Akatisi/psykomotorisk rastlöshet

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

#### Diabetes

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

#### Lever-/njurfunktion

Fluoxetin metaboliseras huvudsakligen i levern och utsöndras via njurarna. En lägre dos, t.ex. dosering varannan dag, rekommenderas till patienter med betydande grad av leverdysfunktion. Patienter med svårt nedsatt njurfunktion (GFR < 10 ml/min), d.v.s. dialyspatienter, visade ingen skillnad i plasmakoncentration av fluoxetin eller norfluoxetin jämfört med kontrollpersoner med normal njurfunktion efter behandling med fluoxetin i doser på 20 mg per dag i 2 månaders tid.

#### Hudutslag och allergiska reaktioner

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

#### Viktnedgång

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

#### Utsättningssymtom efter behandling med SSRI

Utsättningssymtom då behandlingen avslutas är vanliga, särskilt om behandlingen avslutas abrupt (se avsnitt 4.8). I kliniska försök observerades biverkningar vid behandlingens avslutande hos cirka 60 % av patienterna i både fluoxetin- och placebogrupper. Av dessa var 17 % i fluoxetingroupen och 12 % i placebogrupper allvarliga. Risken för utsättningssymtom kan bero på flera faktorer som behandlingstid och dos samt hastigheten med vilken dosen reduceras. Yrsel, sensoriska störningar (inkluderande parestesier),

sömnstörningar (inkluderande sömnlöshet och livliga drömmar), asteni, agitation eller ångest, illamående och/eller kräkningar, tremor och huvudvärk är de vanligaste rapporterade biverkningarna. I allmänhet är dessa symtom lätta till måttliga, men kan hos vissa patienter vara svårare. De uppträder oftast under de första dagarna efter behandlingens avslutande.

Dessa symtom är vanligen självbegränsande och försvinner i allmänhet inom 2 veckor. Hos vissa individer kan de dock pågå under längre tid (2 - 3 månader eller längre). Det rekommenderas därför att Seromex-dosen trappas ned gradvis vid behandlingens avslutande under en period på minst en till två veckor, enligt patientens behov (se ”Utsättningsymtom efter behandling med fluoxetin”, avsnitt 4.2).

#### Mydriasis

Mydriasis har rapporterats i samband med fluoxetin och därför ska försiktighet iakttas vid förskrivning av fluoxetin till patienter med förhöjt intraokulärt tryck eller till patienter som löper risk för akut trångvinkelglaukom.

#### Sexuell dysfunktion

Selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI) 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-preparat.

#### Hjälpämne

##### *Laktos*

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

### **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

#### 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 (såsom iproniazid)*

Allvarliga reaktioner, ibland med dödlig utgång, har rapporterats hos patienter som fått SSRI i kombination med en MAO-hämmare. Symtom påminnande om serotonergt syndrom (vilket kan likna och misstas för eller diagnostiseras som malignt neuroleptika-syndrom) har rapporterats i dessa fall. Cyproheptadin eller dantrolen kan vara till nytta om dessa symtom uppkommer. Interaktioner mellan fluoxetin och någon MAO-hämmare omfattar symtom som: hypertermi, rigiditet, myoklonus, autonom instabilitet, eventuellt med snabba växlingar i de vitala funktionerna; förändringar i mental status som omfattar förvirring, irritabilitet och kraftig ångest, vilka kan utvecklas till delirium och koma.

Därför är fluoxetin kontraindicerat i kombination med irreversibla, icke-selektiva MAO-hämmare (se avsnitt 4.3). Eftersom effekten av de sistnämnda håller i sig i två veckor, ska en behandling med fluoxetin påbörjas först då 2 veckor förflutit sedan behandling med en irreversibel, icke-selektiv MAO-hämmare har avslutats. Minst 5 veckor bör å andra sidan förflyta innan patienter som behandlats med fluoxetin överförs till en irreversibel, icke-selektiv MAO-hämmare.

##### *Metoprolol vid behandling av hjärtinsufficiens*

Risken för biverkningar orsakade av metoprolol (t.ex. bradykardi) kan öka, eftersom fluoxetin inhiberar metoprolols metabolism (se avsnitt 4.3).

## Kombinationer som inte rekommenderas

### *Tamoxifen*

Litteraturredationer angående fall av farmakokinetiska interaktioner mellan CYP2D6-hämmare och tamoxifen visar en reduktion av plasmanivåerna för en av de mest aktiva formerna av tamoxifen (endoxifen) på 65–75 %. I en del studier sågs reducerad effekt av tamoxifen vid samtidig behandling med vissa antidepressiva av SSRI-typ. Eftersom man inte kan utesluta reducerad effekt av tamoxifen, bör samtidig administrering med potenta CYP2D6-hämmare (såsom fluoxetin) undvikas så långt det är möjligt (se avsnitt 4.4).

### *Alkohol*

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

### *MAO-A-hämmare inklusive linezolid och metyltioninklorid (metylenblått)*

Risk för serotonergt syndrom med symptom som diarré, takykardi, hyperhidros, tremor, förvirring eller koma. Om ett samtidigt bruk av dessa läkemedel och fluoxetin inte kan undvikas, ska patienten stå under noggrann klinisk uppföljning och den samtidiga behandlingen inledas med de lägre rekommenderade doserna (se avsnitt 4.4).

### *Mequitazin*

Risken för biverkningar orsakade av mequitazin (såsom förlängd QT-tid) kan öka, eftersom fluoxetin hämmar dess metabolism.

## Kombinationer som kräver försiktighet

### *Fenytoin*

I kombination med fluoxetin har förändringar i blodkoncentrationen av fenytoin observerats. I vissa fall har tecken på fenytointoxicitet konstaterats. Försiktig titrering vid samtidigt bruk ska iaktas och kliniskt status följas upp.

### *Serotonerga läkemedel [litium, tramadol, buprenorfin, triptaner, tryptofan, selegilin (MAO-B-hämmare), johannesört (*Hypericum perforatum*)]*

Fall där samtidig administrering av SSRI-läkemedel och serotonerga läkemedel har lett till lindrigt serotonergt syndrom har rapporterats. En kombination av fluoxetin och dessa läkemedel ska därför inledas med försiktighet, och klinisk uppföljning utföras med tätare intervaller och större noggrannhet än vanligt (se avsnitt 4.4).

### *Förlängning av QT-intervallet*

Farmakokinetiska och farmakodynamiska studier mellan fluoxetin och andra läkemedel som förlänger QT-intervallet har inte genomförts. Risken för en additiv effekt av fluoxetin och dessa läkemedel kan inte uteslutas. Därför bör fluoxetin användas med försiktighet hos patienter som använder läkemedel som förlänger QT-intervallet, såsom Klass IA och III antiarytmika, antipsykotika (t.ex. fentiazinderivat, pimozid, haloperidol), tricykliska antidepressiva, vissa antimikrobiella läkemedel (t.ex. sparfloxacin, moxifloxacin, erythromycin IV, pentamidin), läkemedel mot malaria (särskilt halofantrin) och vissa antihistaminer (astemizol, mizolastin) (se avsnitt 4.4, 4.8 och 4.9).

### *Läkemedel som inverkar på hemostasen (orala antikoagulantia oberoende av verkningsmekanism, trombocyt-antiaggreganter inklusive acetylsalicylsyra och NSAID)*

Ökad risk för blödningar. Klinisk uppföljning och tätare INR-kontroller krävs hos patienter som tar orala antikoagulantia. Dosen kan behöva justeras under den tid som behandlingen med fluoxetin pågår samt efter avslutad fluoxetinbehandling.

### *Cyproheptadin*

Enstaka fall av försvagad antidepressiv effekt av fluoxetin har rapporterats i fall där läkemedlet använts samtidigt med cyproheptadin.



#### *Läkemedel som orsakar hyponatremi*

Hyponatremi är en oönskad biverkning av fluoxetin. Då fluoxetin används samtidigt med andra läkemedel som förknippas med hyponatremi (t.ex. diuretika, desmopressin, karbamazepin och oxkarbazepin) kan denna risk förhöjd (se avsnitt 4.8).

#### *Läkemedel som sänker kramptröskeln*

Krampanfall är en oönskad biverkning av fluoxetin. Ett bruk i kombination med andra läkemedel som sänker kramptröskeln (såsom tricykliska antidepressiva, övriga SSRI-läkemedel, fentiaziner, butyrofenoner, meflokin, klorokin, bupropion och tramadol) kan leda till en ökad kramprisk.

#### *Övriga läkemedel som metaboliseras via CYP2D6*

Fluoxetin är en kraftig hämmare av CYP2D6. En samtidig behandling med andra läkemedel som metaboliseras via detta enzym kan därmed orsaka interaktioner särskilt med läkemedel som har ett snävt terapeutiskt index (t.ex. flekainid, propafenon och nebivolol) och vars dos bör titreras, men även med atomoxetin, karbamazepin, tricykliska antidepressiva medel och risperidon. Ett bruk av dessa ska inledas med möjligast liten dos eller dosen justeras nedåt till minsta möjliga. Detta kan även krävas om fluoxetin använts under de 5 föregående veckorna.

## **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

### Graviditet

Några epidemiologiska studier visar en riskökning för kardiella missbildningar i samband med användning av fluoxetin under graviditetens första tre månader. Bakomliggande mekanism är okänd. Studier tyder på att risken för kardiella defekter hos barnet efter maternell exponering av fluoxetin ligger kring 2 på 100, vilket kan jämföras med en förväntad risk på i snitt 1 av 100 hos patienter som ej behandlas med fluoxetin.

Epidemiologiska data tyder på att användning av SSRI vid graviditet, särskilt i slutet av graviditeten, kan öka risken för persistent pulmonell hypertension hos den nyfödde (PPHN). Den observerade risken var ungefär 5 fall per 1 000 graviditeter. Hos dem som inte använder SSRI förekommer 1 till 2 fall PPHN per 1 000 graviditeter.

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

Biverkningar har rapporterats hos barn som ammas. Om en behandling med fluoxetin bedöms vara nödvändig, bör avbrytande av amningen övervägas. Om amningen fortsätter, bör lägsta effektiva dos förskrivas.

### Fertilitet

Data från djurstudier har visat att fluoxetin kan inverka på spermernas kvalitet (se avsnitt 5.3). Fall från humanstudier med några SSRI-läkemedel har visat att inverkan på spermakvaliteten är reversibel. Man har hittills inte sett någon inverkan på fertiliteten hos människa.

#### 4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Fluoxetin har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Även om fluoxetin inte har visat sig påverka de psykomotoriska funktionerna hos friska försökspersoner, kan alla psykofarmaka dock försämra omdömesförmåga och körskicklighet.

Patienterna skall rådas att undvika bilkörning och användning av farliga maskiner tills de är tillräckligt säkra på att prestationsförmågan inte påverkas.

#### 4.8 Biverkningar

##### Sammanfattning av säkerhetsprofilen

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

##### Tabell över biverkningar

Tabellen nedan visar de biverkningar som observerats med fluoxetinbehandling av barn och vuxna. Vissa av dessa biverkningar är vanliga med andra SSRI-läkemedel.

Följande frekvenser har beräknats på basen av resultat från kliniska studier på vuxna (n = 9 297) och från spontanrapportering.

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

Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Ingen känd frekvens
<i>Blodet och lymfsystemet</i>				
			Trombocytopeni Neutropeni Leukopeni	
<i>Immunsystemet</i>				
			Anafylaktisk reaktion Serumsjuka	
<i>Endokrina systemet</i>				
			Inadekvat ADH-sekretion	
<i>Metabolism och nutrition</i>				
	Aptitnedsättning <sup>1</sup>		Hyponatremi	
<i>Psykiska störningar</i>				
Insomni <sup>2</sup>	Ångest Nervositet Rastlöshet Anspänning Minskad libido <sup>3</sup> Sömnstörningar Abnorma drömmar <sup>4</sup>	Depersonalisation Förhöjd sinnesstämning Euforisk sinnesstämning Onormala tankar Orgasmförändringar <sup>5</sup> Bruxism Självordstankar och självmordsbeteende <sup>6</sup>	Hypomani Mani Hallucinationer Agitation Panikattacker Förvirring Stamning Agression	
<i>Centrala och perifera nervsystemet</i>				
Huvudvärk	Uppmärksamhetsstörning Yrsel Dysgeusi	Psykomotorisk oro Dyskinesi Ataxi Balansstörning	Kramper Akatisi Buccoglossalt syndrom Serotonergt syndrom	

	Letargi Somnolens <sup>7</sup> Tremor	Myoklonus Minnesnedsättning		
<i>Ögon</i>				
	Dimsyn	Mydriasis		
<i>Öron och balansorgan</i>				
		Tinnitus		
<i>Hjärtat</i>				
	Hjärtklappning QT-förlängning i EKG (QTcF $\geq$ 450 msec) <sup>8</sup>		Ventrikulär arytm inklusive torsades de pointes	
<i>Blodkärl</i>				
	Rodnad <sup>9</sup>	Hypotoni	Vaskulit Vasodilation	
<i>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</i>				
	Gäspningar	Dyspné Epistaxis	Faryngit Pulmonella komplikationer (inflammatoriska processer av varierande histopatologi och/eller fibros) <sup>10</sup>	
<i>Magtarmkanalen</i>				
Diarré Illamående	Kräkningar Dyspepsi Muntorrhet	Dysfagi Gastrointestinala blödningar <sup>11</sup>	Esofageal smärta	
<i>Lever och gallvägar</i>				
			Idiosynkratisk hepatit	
<i>Hud och subkutan vävnad</i>				
	Hudutslag <sup>12</sup> Urtikaria Klåda Hyperhidros	Alopeci Ökad benägenhet till blåmärken Kallsvette	Angioödem Ekkymos Fotosensitivetsreaktioner Purpura <i>Erythema multiforme</i> Stevens-Johnsons syndrom Toxisk epidermal nekrolys (Lyells syndrom)	
<i>Muskuloskeletala systemet och bindväv</i>				
	Artralgi	Muskelryckningar	Myalgi	
<i>Njurar och urinvägar</i>				
	Frekvent urineringsbehov <sup>13</sup>	Dysuri	Urinretention Blåstömningssvårigheter	
<i>Reproduktionsorgan och bröstkörtel</i>				
	Gynekologiska blödningar <sup>14</sup> Erektill dysfunktion Ejakulations- störningar <sup>15</sup>	Sexuella funktions- störningar <sup>16</sup>	Galaktorré Hyperprolaktinemi Priapism	Postpartum- blödning <sup>18</sup>
<i>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</i>				
Utmattnings <sup>17</sup>	Nervositet Frossa	Sjukdomskänsla Allmänt avvikande	Slemhinneblödning	

		känsla från det normala hälsotillståndet Känsla av kyla Värmekänsla		
<i>Undersökningar</i>				
	Viktminskning	Ökade transaminaser Ökad gammaglutamyltransferas		

<sup>1</sup> Inkluderar total aptitlöshet

<sup>2</sup> Inkluderar tidigt uppvaknande, insomningssvårigheter, nattliga uppvaknanden

<sup>3</sup> Inkluderar förlust av libido

<sup>4</sup> Inkluderar mardrömmar

<sup>5</sup> Inkluderar utebliven orgasm

<sup>6</sup> Inkluderar fullbordat självmord, suicid depression, avsiktlig självskada, självskadetankar, självmordsbeteende, självmordstankar, självmordsförsök, morbida tankar, självskadebeteende. Dessa symtom kan bero på underliggande sjukdom.

<sup>7</sup> Inkluderar hypersomni, sedation

<sup>8</sup> Baserat på EKG-mätningar i kliniska provningar

<sup>9</sup> Inkluderar värmevallningar

<sup>10</sup> Inkluderar atelektas, interstitiell lungsjukdom, pneumonit

<sup>11</sup> Inkluderar oftast tandkötsblödning, blodiga kräkningar, blodig avföring, rektalblödning, blodig diarré, svart blod i avföringen och magsårsblödning

<sup>12</sup> Inkluderar rodnad, fjällande utslag, värmeutslag, utslag, erytematösa utslag, follikulära utslag, generella utslag, makulära utslag, makulopapulösa utslag, mässlingliknande utslag, papulösa utslag, kliande utslag, vesikulära utslag, rodnande navelutslag

<sup>13</sup> Inkluderar pollakisuri

<sup>14</sup> Inkluderar cervixblödning, livmoderproblem, uterin blödning, genital blödning, menometrorragi, menorragi, metrorragi, polymenorré, postmenopausal blödning, uterin blödning, vaginal blödning

<sup>15</sup> Inkluderar ejakulationssvikt, dysfunktionell ejakulation, prematur ejakulation, fördröjd ejakulation, retrograd ejakulation

<sup>16</sup> Kvarstår emellanåt efter avslutad behandlingen

<sup>17</sup> Inkluderar asteni

<sup>18</sup> Denna biverkning har rapporterats för den terapeutiska klassen SSRI-/SNRI-läkemedel (se avsnitt 4.4 och 4.6).

### 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).

#### *Benfrakturer*

Epidemiologiska studier som främst har utförts på patienter 50 år och äldre, visar en ökad risk för benfraktur hos patienter som behandlas med SSRI eller tricykliska antidepressiva medel. Mekanismen är okänd.

#### *Utsättningssymtom efter behandling med fluoxetin*

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

## Pediatrik population (se avsnitt 4.4 och 5.1)

Biverkningar som specifikt har observerats eller som har observerats med en annan frekvens hos denna grupp beskrivs nedan. Frekvensen för dessa biverkningar baseras på pediatrika kliniska studier (n = 610). I kliniska studier som utförts på barn har självmordsrelaterat beteende (självmordsförsök och självmordstankar), fientlighet (de rapporterade biverkningarna var: ilska, irritabilitet, aggression, agitation, förvärrade symtom (*activation syndrome*)), maniska reaktioner inkluderande mani och hypomani (inga tidigare utbrott rapporterade för dessa patienter) och näsblod observerats mera frekvent hos barn och ungdomar som behandlats med antidepressiva jämfört med dem som erhöll placebo. Enstaka fall av tillväxtretardation har rapporterats i klinisk användning (se avsnitt 5.1). I kliniska studier på barn har även en nedgång i nivån av alkalisk fosfatase observerats vid fluoxetinbehandling. Biverkningar som möjligen kan tyda på en försenad könsmognad eller sexuell dysfunktion har rapporterats i några enstaka fall vid pediatrik användning (se även avsnitt 5.3).

### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea  
Biverkningsregistret  
PB 55  
00034 Fimea  
Webbplats: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi).

## **4.9 Överdoser**

### Symtom

Överdoser med enbart fluoxetin har vanligtvis ett mildt förlopp. Symtomen inkluderar illamående, kräkningar, kramper, kardiovaskulär dysfunktion, vilket inkluderar allt från asymtomatiska arytmier (inkluderande nodal rytm och ventrikulära arytmier) eller EKG-förändringar som indikerar QT-förlängning till hjärtstillestånd (inkluderande mycket sällsynta fall av torsade de pointes), pulmonell dysfunktion och tecken på förändringar i CNS-status, som kan variera från excitation till koma. Dödsfall i samband med överdosering av enbart fluoxetin har varit ytterst sällsynt. Övervakning av hjärt- och vitala funktioner rekommenderas tillsammans med allmän symtomatisk och understödande behandling. Det finns ingen specifik antidot.

### Behandling

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

## **5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiska egenskaper**

Farmakoterapeutisk grupp: selektiva serotoninåterupptagshämmare  
ATC-kod: N06A B03

## Verkningsmekanism

Fluoxetin är en selektiv hämmare av serotoninåterupptaget och detta anses sannolikt vara verkningsmekanismen. Fluoxetin har praktiskt taget ingen affinitet till andra receptorer som  $\alpha_1$ -,  $\alpha_2$ - och  $\beta$ -adrenerga receptorer, serotonerga, dopaminerga, histamin<sub>1</sub>-, muskarin- och GABA-receptorer.

## Klinisk effekt och säkerhet

### *Egentliga depressioner*

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

### *Bulimia nervosa*

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

### *Pre-Menstrual Dysphoric Disorder*

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 relationerna 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, ångest och dysfoni). I den andra studien med intermittent lutealfasdosering (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 på basen av dessa studier.

## Pediatrik population

### *Egentlig depression*

Kliniska studier på barn och ungdomar från 8 års ålder har utförts gentemot placebo. Fluoxetin i dosen 20 mg har visat sig vara signifikant mer effektiv än placebo i två pivotala korttidsstudier där reducering av totalpoängen på CDRS-R skalan (Childhood Depression Rating Scale-Revised) och CGI-I skalan (Clinical Global Impression of Improvement) uppmättes. I båda studierna uppfyllde patienterna kriterier 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 (inget spontant tillfrisknande inom 3 - 5 veckor och kvarstående depression trots betydande vårdinsatser). Det finns endast begränsade data beträffande säkerhet och effekt från behandling längre än 9 veckor. I allmänhet var effekten av fluoxetin blygsam. Det påvisades en 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,  $p < 0,001$ .

*Effekt på tillväxten, se avsnitt 4.4 och 4.8*

Efter 19 veckors behandling ökade de barn som i en klinisk studie behandlades med fluoxetin i genomsnitt 1,1 cm mindre i längd ( $p = 0,004$ ) och 1,1 kg mindre i vikt ( $p = 0,008$ ) än de som behandlades med placebo. En retrospektiv icke-experimentell observationsstudie där patienterna behandlats med fluoxetin i medeltal 1,8 år visade att det inte fanns någon skillnad i tillväxt hos de pediatrika patienterna mot förväntad längdtillväxt i jämförelse med de obehandlade kontrollerna (0,0 cm,  $p = 0,9673$ ).

## 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

### Absorption

Fluoxetin absorberas väl från magtarmkanalen efter peroral administrering. Biotillgängligheten påverkas inte av födointag.

### Distribution

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

### Metabolism

Fluoxetin har en icke-linjär farmakokinetisk profil med första-passageeffekt 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.

### Eliminering

Halveringstiden för eliminationen är 4 - 6 dagar för fluoxetin och 4 - 16 dagar för norfluoxetin. Dessa långa halveringstider gör att läkemedlet finns kvar i kroppen 5 - 6 veckor efter det att medicineringen upphört. Utsöndring sker huvudsakligen (omkring 60 %) via njurarna. Fluoxetin utsöndras i bröstmjölk.

### Särskilda populationsgrupper

#### *Äldre*

Kinetiska parametrar är ej förändrade hos friska, äldre personer jämfört med yngre.

#### *Pediatrik population*

Den genomsnittliga fluoxetinkoncentrationen hos barn är cirka dubbelt så hög som den som ses hos ungdomar och den genomsnittliga norfluoxetinkoncentrationen är 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.

#### *Nedsatt leverfunktion*

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

### *Nedsatt njurfunktion*

De kinetiska parametrarna 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*.

### Djurförsök på vuxna djur

I en råttreproduktionsstudie som sträckte sig över två generationer gav inte fluoxetin upphov till några negativa effekter på parning eller fertilitet hos råttorna, det var inte teratogent och det påverkade inte tillväxt, utveckling, eller reproduktion hos avkomman. Koncentrationen av 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 ekvivalenta med 31 mg/kg, visade minskad testikelvikt och hypospermatogenes. Dock överskred dessa doser maximalt tolererad dos (MTD), eftersom man såg signifikanta tecken på toxicitet.

### Djurförsök på unga djur

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

En studie på unga möss antyder att hämning av serotonintransportören förhindrar den kumulativa benbildningen. 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**

#### Kapselinnehåll:

Laktosmonohydrat  
Mikrokristallin cellulosa  
Magnesiumstearat  
Kolloidal vattenfri kiseldioxid

#### Kapselskal:

Gelatin  
Titandioxid (E 171)  
Gul järnoxid (E 172)  
Kinolingult (E 104)  
Indigokarmin (E 132)



## **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

## **6.3 Hållbarhet**

4 år.

## **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Förvaras vid högst 25 °C.

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

## **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

PVC/PVDC/Aluminium blister.

Förpackningsstorlekar: 10, 14, 20, 28, 30, 60 och 100 kapslar.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

## **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion**

Inga särskilda anvisningar.

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

ratiopharm GmbH  
Graf-Arco-Strasse 3  
89079 Ulm  
Tyskland

## **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

12422

## **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 24.2.1997

Datum för den senaste förnyelsen: 27.3.2010

## **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

18.2.2021