

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Fluoxetin Mylan 20 mg kovat kapselit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kapseli sisältää fluoksetiinihydrokloridia 22,36 mg, joka vastaa 20 mg fluoksetiinia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kapseli, kova

Valmisteen kuvaus. Vaaleanvihreän/lilan värisiä kapseleita, merkintä ”FL20” ja ”α”.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Aikuiset:

Vakavat masennustilat.

Pakko-oireinen häiriö.

Bulimia nervosa: Fluoksetiinia käytetään psykoterapian ohella vähentämään ahmimis- ja oksentamisvaiheita.

Lapset ja nuoret, joiden ikä on 8 vuotta tai enemmän:

Keskivaikeat ja 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

Suun kautta.

Vakavat masennustilat:

Aikuiset ja iäkkäät: Suositeltu annos on 20 mg vuorokaudessa. Annosta tulee tarkistaa ja muuttaa 3–4 viikon sisällä hoidon aloittamisesta tarpeen mukaan ja sen jälkeen kliinisen harkinnan mukaan. Vaikka suuremmilla annoksilla riski mahdollisille haittavaikutuksille kasvaa, joillakin potilailla annosta voidaan lisätä vähitellen enintään 60 mg:aan, jos vaste 20 mg:n annoksella ei ole riittävä (ks. kohta 5.1). Annostuksen muuttaminen on tehtävä varovaisesti potilaan yksilöllisen vasteen mukaan, jotta potilaan ylläpitoannos on pienin tehokas annos.

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

Pakko-oireinen häiriö:

Aikuiset ja iäkkäät: Suositeltu annos on 20 mg vuorokaudessa. Vaikka suuremmilla annoksilla riski mahdollisille haittavaikutuksille kasvaa, joillakin potilailla annosta voidaan lisätä vähitellen enintään

60 mg:aan, jos vaste 2 viikon hoidon jälkeen 20 mg:n annoksella ei ole riittävä

Jos paranemista ei havaita 10 viikon sisällä, fluoksetiinihoito on arvioitava uudelleen. Jos hyvä hoitovaste on saavutettu, hoitoa voidaan jatkaa yksilöllisesti sovitetulla annoksella. Systemaattisia tutkimuksia fluoksetiinihoidon optimaalisesta kestosta ei ole tehty, mutta koska pakko-oireinen häiriö on krooninen tila, voidaan hoidon jatkamista harkita 10 viikon jälkeenkin hoitoon vastaavilla potilailla. Annos on sovitettava huolellisesti jokaiselle potilaalle, jotta potilaan ylläpitoannos on pienin tehokas annos. Hoidon tarvetta on arvioitava uudelleen ajoittain. Jotkut lääkärit suosittavat samanaikaista käyttäytymisterapiaa potilaille, joille lääkehoito on tehonnut.

Pitkäaikaisen hoidon (yli 24 viikkoa) tehoa pakko-oireisessa häiriössä ei ole osoitettu.

Bulimia nervosa:

Aikuiset ja iäkkäät: Suositeltu annos on 60 mg vuorokaudessa. Pitkäaikaisen hoidon (yli 3 kuukautta) tehoa bulimia nervosassa ei ole osoitettu.

Aikuiset - kaikki käyttöaiheet:

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

Fluoksetiini voidaan antaa kerta-annoksena tai jaettuina annoksina, joko ruoka-aikana tai ruoka-aikojen välillä.

Kun valmisteen anto lopetetaan, vaikuttava aine pysyy elimistössä viikkoja. Tämä on huomioitava hoitoa aloitettaessa ja lopetettaessa.

Lapset ja nuoret, joiden ikä on 8 vuotta tai enemmän (keskivaikeat tai vaikeat vakavat masennusjaksot):

Erikoislääkärin on aloitettava hoito ja seurattava sitä. Aloitusannos on 10 mg vuorokaudessa annettuna sopivana fluoksetiinin valmistemuotona. Annos on säädettävä varovasti ja yksilöllisesti, jotta potilaan ylläpitoannos on pienin tehokas annos. Annosta voidaan suurentaa 20 mg:aan vuorokaudessa yhden tai kahden viikon kuluttua. Kokemuksia yli 20 mg vuorokaudessa ylittävistä annoksista on niukasti. Yli 9 viikon hoidosta on vain vähän tietoja.

Pienipainoiset lapset:

Pienipainoisilla lapsilla lääkepitoisuus plasmassa on korkeampi ja siksi pienemmät annokset saattavat riittää hoitovasteen saavuttamiseen (ks. kohta 5.2).

Hoitoon vastaavilla lapsilla on arvioitava 6 kuukautta pidempään kestävä hoidon tarve. Jos kliinistä hyötyä ei ole nähtävissä 9 hoitoviikon jälkeen, hoito on arvioitava uudelleen.

Iäkkäät:

Annoksen suurentamisessa on oltava varovainen eikä vuorokausiannos saa yleensä ylittää 40 mg. Suositeltu enimmäisannos on 60 mg vuorokaudessa.

Annoksen pienentämistä tai annosvälien pidentämistä (esim. 20 mg joka toinen päivä) on harkittava maksan vajaatoiminnasta kärsivillä potilailla (ks. kohta 5.2) tai potilailla, joiden samanaikaisella lääkityksellä voi olla mahdollisia yhteisvaikutuksia fluoksetiinin kanssa (ks. kohta 4.5).

Fluoksetiinin lopettamisen yhteydessä ilmaantuvat vieroitusoireet:

Lääkkeen käytön nopeaa keskeyttämistä on vältettävä. Fluoksetiinihoitoa lopetettaessa annosta on pienennettävä vähitellen ainakin 1–2 viikon aikana vieroitusoireiden riskin vähentämiseksi (ks. kohta 4.4 ja kohta 4.8). Jos pienennettäessä annosta tai keskeytettäessä hoitoa ilmaantuu sietämättömiä oireita, voidaan harkita palaamista aikaisempaan annokseen. Tämän jälkeen lääkäri voi jatkaa annoksen pienentämistä, mutta aikaisempaa hitaammin.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys fluoksetiinille tai apuaineille.

Monoamiinioksidaasin estäjät (MAO-estäjät): Vakavia ja joskus kuolemaan johtavia reaktioita on raportoitu potilailla, jotka saavat selektiivisiä serotoniinin takaisinoton estäjiä (SSRI) samanaikaisesti MAO-estäjien kanssa, ja potilailla, jotka ovat äskettäin lopettaneet SSRI-lääkityksen, ja joilla on aloitettu MAO-estäjä. Fluoksetiinihoito voidaan aloittaa 2 viikkoa sen jälkeen, kun hoito irreversiibelillä MAO-estäjällä on lopetettu. Jos on käytetty reversiibeliä MAO-A-estäjää, fluoksetiinihoito voidaan aloittaa vuorokauden kuluttua MAO-estäjähoidon lopettamisesta.

Joitakin serotoniinioireyhtymää muistuttavia tapauksia on ilmennyt (voivat muistuttaa ja on voitu diagnosoida malignina neuroleptioireyhtymänä). Syproheptadiinista tai dantroleenista voi olla hyötyä potilaille, joilla näitä reaktioita ilmenee. MAO-estäjän aiheuttaman lääkeyhteisvaikutuksen oireita ovat kuume, jäykkyys, myoklonus, autonomisen hermoston epävakaumus, johon saattaa liittyä nopeita elintoimintojen muutoksia, sekä muutokset psyykkisessä tilassa, kuten sekavuus, ärtyisyys ja voimakas agitaatio, joka etenee deliriumiin ja koomaan.

Tämän vuoksi fluoksetiiniin ja ei-selektiivisen MAO-estäjän yhdistelmä on vasta-aiheinen. Fluoksetiinihoidon lopettamisen jälkeen on pidettävä vähintään 5 viikon tauko ennen MAO-estäjähoidon aloittamista. Pidempää väliä on harkittava, jos fluoksetiinia on käytetty pitkäaikaisesti ja/tai suurina annoksina.

Fluoksetiiniin ja reversiibelin MAO-estäjän (esim. moklobemidi) samanaikaista käyttöä ei suositella. Fluoksetiinihoito voidaan aloittaa vuorokauden kuluttua reversiibelin MAO-estäjähoidon lopettamisesta.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Käyttö lapsilla ja alle 18-vuotiailla nuorilla

Kliinisissä tutkimuksissa ilmeni useammin itsemurhakäyttäytymistä (itsemurhayrityksiä ja itsemurha-ajatuksia) sekä vihamielisyyttä (ensisijaisesti aggressiivisuutta, uhmakasta käyttäytymistä ja suuttumusta) lapsissa ja nuorissa, joita hoidettiin antidepressiivisellä lääkityksellä kuin niillä jotka saivat lumelääkettä. Fluoxetin Mylan -kapseleita 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 fluoksetiinihoito on kliinisesti perusteltua ja se päätetään aloittaa, potilasta on seurattava tarkoin itsemurhaoireiden ilmaantumisen varalta. Pitkään kestävä fluoksetiinihoidon turvallisuudesta lapsille ja nuorille mm. kasvuvaikutusten, sukupuolisen kypsymisen sekä kognitiivisen, emotionaalisen ja käyttäytymisen kehittymisen suhteen on vain vähän näyttöä (ks. kohta 5.3).

Yhdeksäntoista viikkoa kestäneessä kliinisessä tutkimuksessa fluoksetiinilla hoidettujen lasten ja nuorten pituuskasvun ja painonkehityksen todettiin jääneen muuta vähäisemmäksi (ks. kohta 4.8). Fluoksetiinihoidon vaikutuksesta normaalin aikuisiän pituuden saavuttamiseen ei ole näyttöä. On mahdollista, että puberteettikehitys viivästyy (ks. kohdat 5.3 ja 4.8). Siksi lapsen ja nuoren kasvua ja puberteettikehitystä (pituutta, painoa ja Tanner-luokkaa) on seurattava fluoksetiinihoidon aikana ja sen jälkeen. Jos nämä näyttävät hidastuvan, on harkittava potilaan lähettämistä lastenlääkärin arvioitavaksi.

Lapsilla tehdyissä tutkimuksissa todettiin yleisesti maniaa ja hypomaniaa (ks. kohta 4.8). Siksi suositellaan, että manian/hypomanian ilmaantumista seurataan säännöllisesti. Jos potilaalla ilmenee mania-aihe, fluoksetiinihoito on keskeytettävä.

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

Ihottuma ja allergiset reaktiot

Ihottumaa, anafylaktisia ja progressiivisia systeemisiä tapahtumia, jotka voivat joskus olla vakavia

(ihossa, munuaisissa, maksassa ja keuhkoissa), on raportoitu. Jos ihottumaa tai muita allergisia ilmiöitä ilmaantuu, fluoksetiinin antaminen on lopetettava, jos mitään muuta syytä näihin vaikutuksiin ei voida todeta.

Kouristukset

Masennuslääkkeiden käyttöön liittyy kouristusriski. Siksi fluoksetiinin kuten muidenkin masennuslääkkeiden käyttö on aloitettava varoen potilaille, joilla on esiintynyt kouristuksia. Hoito on lopettava, jos potilaalla ilmenee kouristuksia tai jos kouristuksia esiintyy tavallista useammin. Fluoksetiinin käyttöä on vältettävä potilailla, joilla on epästabili kouristushäiriö/epilepsia. Potilaita, joiden epilepsia on hallinnassa, on seurattava tarkoin.

Mania

Masennuslääkkeitä on käytettävä varoen potilailla, joilla on esiintynyt maniaa/hypomaniaa. Fluoksetiinin kuten muidenkin masennuslääkkeiden käyttö on keskeytettävä maniavaiheessa.

Maksan ja munuaisten toiminta

Fluoksetiini metaboloituu merkittävässä määrin maksassa ja poistuu erittymällä munuaisten kautta. Potilaille, joiden maksan toiminta on merkittävästi heikentynyt, suositellaan pienempää annosta, esimerkiksi annostelua joka toinen päivä. Kun vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastaville dialyysipotilaille (glomerulaarinen suodattumisnopeus alle 10 ml/min) annettiin fluoksetiinia 20 mg/vrk 2 kuukauden ajan, plasman fluoksetiini- ja norfluoksetiinipitoisuuksissa ei havaittu eroa verrattuna verrokkeihin, joiden munuaisten toiminta oli normaali.

Sydänsairaus

Kliinisessä kaksoissokkotutkimuksessa fluoksetiinia saaneiden 312 potilaan EKG:ssä ei havaittu johtumishäiriötä, joka olisivat aiheuttaneet johtoratakatkoksen. Kliininen kokemus fluoksetiinin käytöstä akuutin sydänsairauden yhteydessä on kuitenkin rajallista, minkä vuoksi varovaisuutta on syytä noudattaa.

Painon lasku

Fluoksetiinia saavien potilaiden paino voi laskea, mutta tämä on yleensä suhteessa lähtöpainoon.

Diabetes

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

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 käyttöaiheisiin, mihin Fluoxetin Mylan -kapseleita 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 lumekontrolloidulla psykiatrisilla aikuispotilailla tehdyistä masennuslääketutkimuksista osoitti, että alle 25-vuotiailla potilailla alttius itsemurhakäyttäytymiseen lisääntyi masennuslääkettä saaneilla verrattuna lumelääkettä saaneisiin. Potilaita, ja etenkin niitä potilaita, jotka ovat erityisen riskialttiita, tulee seurata tarkkaan etenkin hoidon alkuvaiheessa ja kun tehdään muutoksia annostukseen. Potilaiden (ja heidän hoitajiensa) tulee kiinnittää huomiota mahdolliseen masennuksen pahenemiseen,

itsemurhakäyttäytymisen tai -ajatusten lisääntymiseen tai outoon käytökseen. Jos tällaista esiintyy, tulee välittömästi hakeutua lääkärin hoitoon.

Akatisia/psykomotorinen rauhattomuus

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

SSRI-lääkkeiden lopettamiseen liittyvät vieroitusoireet

Hoidon lopettamiseen liittyvät vieroitusoireet ovat tavallisia, etenkin jos lääkitys lopetetaan äkillisesti (ks. kohta 4.8). Kliinisissä lääketutkimuksissa haittatapahtumia on todettu liittyneen lääkehoidon lopettamiseen noin 60 %:lla potilaista sekä fluoksetiiniryhmässä että lumelääkettä saaneiden ryhmässä. Näistä haittatapahtumista vaikeita oli 17 % fluoksetiiniryhmässä ja 12 % lumelääkeryhmässä.

Vieroitusoireiden riski saattaa riippua useista tekijöistä, mm. lääkehoidon kestosta ja annoksesta sekä annoksen pienentämisen nopeudesta. Tavallisimmin on ilmoitettu haittoina huimausta, aistimisen häiriöitä (myös parestesioita), unihäiriöitä (myös unettomuutta ja voimakkaita unia), asteniaa, agitaatiota tai ahdistuneisuutta, pahoinvointia ja/tai oksentamista, vapinaa ja päänsärkyä. Nämä oireet ovat voimakkuudeltaan yleensä lieviä tai keskivaikeita, mutta joillakin potilailla oireet voivat olla vaikeita. Ne ilmaantuvat yleensä muutaman päivän sisällä lääkehoidon lopettamisesta. Yleensä nämä oireet lievenevät itsestään ja häviävät 2 viikon kuluessa, mutta joillakin potilailla oireet saattavat pitkittyä (2–3 kuukautta tai yli). Siksi hoitoa lopettaessa on suositeltavaa pienentää fluoksetiinin annosta potilaan tarpeiden mukaisesti vähitellen vähintään 1–2 viikon aikana (ks. kohta 4.2 ”Fluoksetiinin lopettamisen yhteydessä ilmaantuvat vieroitusoireet”).

Verenvuoto

SSRI-lääkkeiden käytön yhteydessä on ilmoitettu ihoverenvuotoja, kuten ekkymoosia ja purppuraa. Ekkymoosia on ilmoitettu fluoksetiinihoidon aikana harvinaisena tapahtumana. Muita verenvuodon ilmentymiä (esim. gynekologiset ja gastrointestinaaliset verenvuodot sekä muut ihon ja limakalvojen verenvuodot) on ilmoitettu harvoin. Varovaisuutta on noudatettava erityisesti silloin, kun potilas käyttää SSRI-lääkkeiden kanssa samanaikaisesti oraalisia antikoagulantteja ja lääkkeitä, joiden tiedetään vaikuttavan verihitteen toimintaan (esim. epätyypilliset psykoosilääkkeet, kuten klotsapiini, fentiatsiinit, useimmat trisykliset masennuslääkkeet, asetyylisalisyylihappo, ei-steroidiset tulehduskipulääkkeet), tai muita verenvuotoriskiä mahdollisesti lisääviä lääkkeitä sekä silloin, kun potilaalla on ollut verenvuotohäiriöitä aikaisemmin.

Sähköhoito (ECT)

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

Mäkikuisma

Serotonergisten vaikutusten lisääntymistä, kuten serotoniinioireyhtymää, saattaa esiintyä, jos selektiivisiä serotoniinin takaisinoton estäjiä ja mäkikuismaa (*Hypericum perforatum*) sisältäviä rohdosvalmisteita käytetään samanaikaisesti.

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

Laktoosi

Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, saamelaisilla esiintyvä

laktaasiinpuutos tai glukoosi-galaktoosi imeytymishäiriö, ei tule käyttää tätä lääkettä.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutustutkimuksia on tehty vain aikuisilla.

Puoliintumisaika: Fluoksetiin ja norfluoksetiin pitkä eliminaation puoliintumisaika on pidettävä mielessä (ks. kohta 5.2) lääkkeiden farmakokineettisten ja farmakodynaamisten yhteisvaikutusten yhteydessä (esim. vaihdettaessa fluoksetiini toiseen masennuslääkkeeseen).

Monoamiinioksidaasin estäjät: (ks. kohta 4.3).

Ei suositeltavat yhdistelmät: MAO-A:n estäjät (ks. kohta 4.3).

Varoimia vaativat yhdistelmät: MAO-B:n estäjät (selegiliini) serotoniinireyhtymän riskin vuoksi. Kliinistä seuranta suositellaan.

Fenytoiini: Pitoisuusvaihteluja veressä on havaittu, kun fenytoiinia on annettu samanaikaisesti fluoksetiin kanssa. Joissakin tapauksissa on ilmennyt toksisuutta. Samanaikaisen lääkkeen annostituksen on oltava varovaista ja kliinisen tilan seuraamista on syytä harkita.

Serotonergiset lääkkeet: Samanaikainen serotonergisten lääkkeiden (esim. tramadoli, triptaanit) antaminen voi lisätä serotoniinireyhtymän riskiä. Triptaanien käyttöön liittyy lisäksi sepelvaltimoiden vasokonstriktion ja verenpaineen nousun riski.

Litium ja tryptofaani: Serotoniinireyhtymää on ilmoitettu esiintyneen potilailla, jotka ovat käyttäneet SSRI-lääkkeitä samanaikaisesti litiumin tai tryptofaanin kanssa. Siksi fluoksetiin ja näiden lääkkeiden samanaikaisessa käytössä on noudatettava varovaisuutta. Kun fluoksetiinia käytetään samanaikaisesti litiumin kanssa, tarvitaan tavanomaista huolellisempaa ja tiheämpää kliinistä seuranta.

CYP2D -isoentsyymi: Koska fluoksetiin metabolia (trisyklisen masennuslääkkeiden ja muiden selektiivisten serotoniinin takaisinoton estäjien tavoin) tapahtuu maksan sytokromi CYP2D6-isoentsyymijärjestelmän kautta, samanaikainen hoito tämän entsyymijärjestelmän kautta metaboloituvalla lääkkeellä voi aiheuttaa lääkeaineyhteisvaikutuksia. Samanaikainen hoito pääsääntöisesti tämän isoentsyymin kautta metaboloituvilla lääkkeillä, joiden terapeuttinen indeksi on kapea (kuten flekainidi, enkainidi, karbamatsepiini ja trisykliset masennuslääkkeet), on aloitettava mahdollisimman pienellä annoksella tai annos on muutettava mahdollisimman pieneksi. Näin on tehtävä myös, jos fluoksetiinia on käytetty edeltävän 5 viikon aikana.

Oraaliset antikoagulantit: Kun fluoksetiinia on annettu samanaikaisesti oraalisten antikoagulanttien kanssa, antikoagulaatiovaikutuksen muutoksia (laboratorioarvot ja/tai kliiniset löydökset ja oireet) on todettu melko harvoin. Muutokset eivät ole noudattaneet mitään yhtenäistä kaavaa, mutta niihin on liittynyt verenvuodon lisääntymistä. Varfariinia saavien potilaiden hyytymisarvoja on seurattava huolella, kun fluoksetiinihoito aloitetaan tai lopetetaan (ks. kohta 4.4, Verenvuoto).

Sähköhoito (ECT): Pitkittyneitä kouristuskohtauksia on ilmoitettu esiintyneen harvoin fluoksetiinihoidossa olevilla potilailla, jotka saavat sähköhoitoa. Tämän vuoksi on syytä noudattaa varovaisuutta.

Alkoholi: Tutkimuksissa fluoksetiini ei suurentanut veren alkoholipitoisuutta eikä tehostanut alkoholin vaikutusta. SSRI-lääkkeiden ja alkoholin yhdistelmää ei kuitenkaan suositella.

Mäkikuisma: Kuten muidenkin SSRI-lääkkeiden käytön yhteydessä fluoksetiin ja rohdosvalmisteena käytettävän mäkikuisman (*Hypericum perforatum*) yhdistelmällä voi ilmetä farmakodynaamisia yhteisvaikutuksia, mikä saattaa lisätä haittavaikutuksia.

4.6 Fertilitteetti, raskaus ja imetys

Raskaus: 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.

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

Fluoksetiinia voidaan käyttää raskauden aikana, mutta varovaisuuteen on aihetta erityisesti raskauden myöhäisvaiheessa sekä juuri ennen synnytystä, koska vastasyntyneillä on havaittu seuraavia vaikutuksia: ärtyisyyttä, vapinaa, hypotoniaa, jatkuvaa 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 vrk).

Imetys: Fluoksetiinin ja sen metaboliitin norfluoksetiinin tiedetään kulkeutuvan äidinmaitoon. Rintaruokinnassa olevilla vauvoilla on raportoitu haittatapahtumia. Jos fluoksetiinihoitoa pidetään tarpeellisena, imetyksen keskeyttäminen on harkittava. Jos imettämistä kuitenkin jatketaan, fluoksetiinia on määrättävä pienin tehokas annos.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Vaikka on osoitettu, ettei fluoksetiini vaikuta terveiden, vapaaehtoisten koehenkilöiden psykomotoriseen suorituskäyttöön, kaikki psykoaktiiviset lääkkeet saattavat heikentää arviointikykyä ja taitoja. Potilaita on kehoitettava välttämään autolla ajoa tai vaarallisten koneiden käyttöä, kunnes he ovat riittävän varmoja siitä, ettei suorituskäyttö ole heikentynyt.

4.8 Haittavaikutukset

Haittavaikutukset saattavat lievitä ja niiden esiintyminen vähentyä hoidon jatkuessa, eivätkä ne yleensä vaadi hoidon lopettamista.

Yhdenmukaisesti muiden SSRI-lääkkeiden kanssa seuraavia haittavaikutuksia voi esiintyä:

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.

Yleisoireet: Yliherkkyys (esim. kutina, ihottuma, urtikaria, anafylaktinen reaktio, vaskuliitti, seerumitaudin kaltainen reaktio, angioedeema) (ks. kohdat 4.3 ja 4.4), vilunväristykset, serotoniinioireyhtymä, valoherkkyys sekä hyvin harvoin erythema multiforme, joka voi edetä Stevens-Johnsonin oireyhtymään tai toksiseen epidermaaliseen nekrolyysiin (Lyellin oireyhtymä).

Ruoansulatuselimistö: Ruoansulatuskanavan häiriöt (esim. ripuli, pahoinvointi, oksentelu, dyspepsia, dysfagia, makuaistin muutokset), suun kuivuus. Poikkeavia maksakokeiden tuloksia on raportoitu harvoin. Hyvin harvoissa tapauksissa idiosynkraattista hepatiittia.

Hermosto: Päänsärky, unihäiriöt (esim. epänormaalit unet, unettomuus), huimaus, ruokahaluttomuus, väsymys (esim. uneliaisuus), euforia, palautuva epänormaali liike (esim. nykiminen, ataksia, vapina, myoklonus), kouristuskohtaukset ja harvoin psykomotorinen levottomuus/akatisia (ks. kohta 4.4). Hallusinaatiot, maaninen reaktio, sekavuus, agitaatio, ahdistus ja siihen liittyvät oireet (esim. hermostuneisuus), heikentynyt keskittymiskyky ja ajatusprosessi (esim. depersonalisaatio), paniikkikohtaukset ja hyvin harvoin serotoniinioireyhtymä, itsemurha-ajatukset ja

itsemurhakäyttäytyminen (nämä oireet voivat aiheutua taustalla olevasta sairaudesta). Itsemurha-ajatuksia ja -käyttäytymistä on raportoitu fluoksetiinihoidon aikana tai pian hoidon lopettamisen jälkeen (ks. kohta 4.4).

Virtsatiet: Virtsaumpi, virtsaamistiheys.

Sukupuolielimet: Seksuaalihäiriöt (viivästynyt ejakulaatio tai sen puute, orgasmivaikeus), priapismi, maidonvuoto.

Muuta: Alopesia, haukottelu, näköhäiriöt (esim. näön sumentuminen, mydriaasi), hikoilu, vasodilataatio, nivel- ja lihaskipu, posturaalinen hypotensio, ekkymoosi. Muita verenvuotoja (esim. gynekologiset verenvuodot, ruoansulatuskanavan verenvuodot ja muut iho- ja limakalvoverenvuodot) on raportoitu harvoin (ks. kohta 4.4 Verenvuoto).

Hyponatremia: Hyponatremiaa (mukaan lukien seerumin natriumarvo alle 110 mmol/l) on raportoitu harvoin ja se näytti olevan palautuvaa, kun fluoksetiinihoito keskeytettiin. Jotkut tapaukset liittyvät mahdollisesti antidiureettisen hormonin erityshäiriöön. Suurin osa tapauksista esiintyi iäkkäämmillä potilailla, diureetteja käyttävillä potilailla tai potilailla, joiden nestetilavuus oli muuten pienentynyt.

Hengityselimet: Faryngiitti, dyspnea. Keuhko-oireita (mukaan lukien histopatologialtaan ja/tai fibroosiltaan vaihtelevat tulehdusprosessit) on raportoitu harvoin. Dyspnea saattaa olla ainoa ennakoiva oire.

Fluoksetiinihoitojen lopettamisen yhteydessä todettavat vieroitusoireet:

Fluoksetiinihoidon lopettaminen johtaa usein vieroitusoireisiin. Tavallisimmin haittoina on ilmoitettu huimausta, aistimisen häiriöitä (myös parestesioita), unihäiriöitä (myös unettomuutta ja voimakkaita unia), asteniaa, agitaatiota tai ahdistuneisuutta, pahoinvointia ja/tai oksentamista, vapinaa ja päänsärkyä. Nämä oireet ovat yleensä lieviä tai keskivaikkeitä, ja ne korjautuvat itsestään, mutta joillakin potilailla nämä oireet voivat olla vaikeita ja/tai ne saattavat pitkittyä (ks. kohta 4.4). Siksi on suositeltavaa pienentää fluoksetiiniannosta vähitellen, kun lääkehoitoa ei enää tarvita (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Lapset ja nuoret (ks. kohta 4.4):

Lapsilla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa ilmeni useammin itsemurhakäyttäytymistä (itsemurhayrityksiä ja itsemurha-ajatuksia) sekä vihamielisyyttä lapsilla ja nuorilla, joita hoidettiin antidepressiivisellä lääkityksellä kuin lumelääkettä saavilla.

Fluoksetiinin turvallisuutta ei ole systemaattisesti arvioitu yli 19 viikkoa kestäneen pitkäaikaishoidon yhteydessä.

Lapsilla tehdyissä kliinisissä lääketutkimuksissa ilmoitettiin maanisia reaktioita, mm. maniaa ja hypomaniaa (2,6 %:lla fluoksetiinilla hoidetuista potilaista ja 0 %:lla lumelääkettä saaneista verrokkipotilaista). Useimmissa tapauksissa hoito oli lopetettava. Näillä potilailla ei ollut aikaisemmin ollut hypomania/maniaa.

Kliinisessä lääketutkimuksessa 19 viikkoa fluoksetiinilla hoidettujen lapsipotilaiden pituuskasvu oli keskimäärin 1,1 cm vähäisempi ($p=0,004$) ja painonlisäys keskimäärin 1,1 kg pienempi ($p=0,008$) kuin vastaavasti lumelääkettä saaneilla potilailla. Kliinisessä käytössä on myös raportoitu yksittäisiä tapauksia, joissa kasvu on hidastunut.

Lapsipotilaista on myös yksittäisiä raportteja haittavaikutuksista, jotka mahdollisesti viittaavat hidastuneeseen sukukypsyyden kehittymiseen tai sukupuolisen toiminnan häiriöihin (ks. myös kohta 5.3).

Fluoksetiinihoitoon on liittynyt pienentynyttä alkaalisen fosfataasin aktiivisuutta lapsilla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa.

4.9 Yliannostus

Pelkän fluoksetiinin aiheuttamat yliannostuksen oireet ovat yleensä melko lieviä. Yliannostuksen oireita ovat olleet pahoinvointi, oksentelu, kouristukset, sydän- ja verenkiertoelimistön häiriöt, jotka vaihtelevat oireettomista rytmihäiriöistä sydänpysähdykseen, keuhkojen toimintahäiriöt ja erilaiset keskushermoston toiminnan muutokset, jotka voivat vaihdella kiihottuneisuudesta koomaan. Pelkästään fluoksetiinin yliannoksesta aiheutuneita kuolemantapauksia on todettu hyvin harvoin. Sydämen ja elintoimintojen seuraamista suositellaan, samoin yleistä oireenmukaista hoitoa ja tukihoitoa. Erityistä vastalääkettä ei tunneta.

Tehostetun diureesin, dialyysin, hemoperfuusion tai verenvaihdon hyöty on epätodennäköistä. Lääkehiili, 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 tarkkaan 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: N06 AB03

Fluoksetiini on selektiivinen serotoniinin takaisinoton estäjä, jonka vaikutusmekanismi luultavimmin perustuu juuri tähän estovaikutukseen. Fluoksetiinilla ei ole käytännössä affiniteettia muihin reseptoreihin, kuten α_1 -, α_2 - ja β -adrenergisiin, serotonergisiin, dopaminergisiin, histaminergisiin (H1) reseptoreihin eikä muskariini- eikä GABA-reseptoreihin.

Vakavat masennustilat:

Vakavaa masennustilaa sairastavilla potilailla on tehty klinisiä tutkimuksia käyttäen vertailuvalmisteina lumelääkettä ja aktiivista verrokkia. Hamiltonin arviointiasteikolla (HAM-D) mitattuna fluoksetiini on todettu merkitsevästi tehokkaammaksi kuin lumelääke. Näissä tutkimuksissa fluoksetiinilla saatiin huomattavasti parempi hoitovaste (määriteltynä 50 %:n HAMD-pisteiden arvon pienenemisenä) ja remissio merkitsevästi useammin kuin lumelääkkeellä.

Annosvaste:

Vakioannoksisissa lääketutkimuksissa, joihin on osallistunut vakavaa masennustilaa sairastavia potilaita, annos-vastekäyrä todettiin tasaiseksi. Tämä viittaa siihen, että suositusannosta suurempien annosten käyttö ei paranna potilaan lääkkestä saamaa hyötyä. Kliinisen kokemuksen perusteella kuitenkin tiedetään, että annoksen suurentaminen saattaa olla joillekin potilaille eduksi.

Pakko-oireinen häiriö:

Lyhytaikaisissa tutkimuksissa (alle 24 viikkoa) fluoksetiini osoittautui lumelääkettä huomattavasti tehokkaammaksi. Hoidon vaikutus ilmeni annoksella 20 mg/vrk, mutta suuremmilla annoksilla (40–60 mg/vrk) vaste saatiin useammin. Tehoa ei ole osoitettu pitkäaikaisissa tutkimuksissa (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 annoksella 60 mg vuorokaudessa vähensi ahmimis- ja oksentamistarvetta huomattavasti tehokkaammin kuin lumelääke. Pitkäaikaistehosta ei kuitenkaan voida tehdä johtopäätöksiä.

Kahdessa lumelääkekontrolloidussa tutkimuksessa arvioitiin potilaita, jotka täyttivät kuukautisia edeltävän mielialahäiriön (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 mukaan tutkimuksiin. Ensimmäisessä tutkimuksessa annettiin 20 mg fluoksetiinia vuorokaudessa yhtäjaksoisesti 6 kuukautiskierron ajan, ja paranemista havaittiin ensisijaisen tehokkuutta kuvaavan parametrin osalta (ärtyneisyys, ahdistuneisuus ja huonovointisuus). Toisessa tutkimuksessa, jossa lääkettä annettiin ainoastaan keltarauhasvaiheessa (20 mg/vrk 14 vuorokautta) 3 kuukautiskierron ajan, paranemista havaittiin ensisijaisen tehokkuutta kuvaavan parametrin osalta (Daily Record of Severity of Problems -asteikko). Lopullisia johtopäätöksiä tehokkuudesta tai hoidon kestosta ei näiden tutkimusten perusteella voida kuitenkaan tehdä.

Vakavat masennustilat (lapset ja nuoret):

Fluoksetiinia on verrattu lumelääkkeeseen kliinisissä lääketutkimuksissa, joihin on osallistunut 8-vuotiaita tai tätä vanhempia lapsia ja nuoria. Kahdessa keskeisessä lyhytkestoisessa tutkimuksessa on osoitettu, että annoksella 20 mg fluoksetiini on merkittävästi tehokkaampi kuin lumelääke, kun vastemittarina käytettiin Childhood Depression Rating Scale-Revised -asteikon (CDRS-R) kokonaispistemääriä ja Clinical Global Impression of Improvement -asteikon (CGI-I) pistemääriä. Molemmista tutkimuksista potilaat täyttivät keskivaikean tai vaikean masennustilan (DSM-III:n tai DSM-IV:n mukaan) kriteerit. Kokeneet lastenpsykiatrit tekivät kolme erillistä arviointia. Fluoksetiinitutkimusten tehoa kuvaava tulos saattaa riippua valikoidun potilasotoksen mukaan ottamisesta tutkimukseen (eli tutkittiin potilaita, jotka eivät olleet spontaanisti parantuneet 3–5 viikon aikana ja joiden masennus ei lievittänyt, koska siihen kiinnitettiin erityistä huomiota). Turvallisuudesta ja tehosta on vain vähän tietoja 9 viikkoa ylittävstä hoidosta. Kaiken kaikkiaan näyttö fluoksetiinin tehosta oli vaatimatonta. Vasteiden ilmaantuvuus (ensisijainen päätepiste, joka määritettiin CDRS-R-asteikon pistemäärän 30 %:n vähenemisenä) erosi tilastollisesti merkittävästi toisesta kahdesta keskeisestä tutkimuksesta (fluoksetiini 58 % vs lumelääke 32 %, $p=0,013$ ja fluoksetiini 65 % vs lumelääke 54 %, $p=0,093$). Näissä kahdessa tutkimuksessa CDRS-R-asteikolla keskimääräiset absoluuttiset muutokset (lähtötilanteesta päätetapahtumaan) olivat seuraavat: fluoksetiini 20 vs lumelääke 11, $p=0,002$ sekä fluoksetiini 22 vs lumelääke 15, $p<0,001$.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Fluoksetiini imeytyy hyvin maha-suolikanavasta suun kautta annettavan annostuksen jälkeen. Ruokailu ei vaikuta biologiseen hyötyosuuteen.

Jakautuminen

Fluoksetiini sitoutuu voimakkaasti proteiineihin (noin 95 %) ja sen jakautumistilavuus on suuri (jakautumistilavuus: 20 - 40 l/kg). Lääkkeen pitoisuudet plasmassa saavuttavat vakaan tilan usean viikon annostelun jälkeen. Vakaan tilan pitoisuudet pitkäaikaiskäytön jälkeen vastaavat 4–5 viikon käytön jälkeen todettuja pitoisuuksia.

Metabolia

Fluoksetiinin farmakokineettinen profiili on ei-lineaarinen ja sillä on ensikierron maksametabolia. Maksimipitoisuudet plasmassa saavutetaan yleensä 6 - 8 tunnin kuluttua annostuksesta. Fluoksetiini metaboloituu merkittävässä määrin polymorfisen CYP2D6-entsyymin välityksellä. Fluoksetiini metaboloituu pääasiassa maksassa aktiiviseksi metaboliitiksi norfluoksetiiniksi (demetyylifluoksetiini) demetyloitumalla.

Eliminaatio

Fluoksetiinin eliminaation puoliintumisaika on noin 4–6 päivää, ja norfluoksetiinin noin 4–16 päivää. Nämä pitkät puoliintumisaajat ovat pääsyyinä lääkkeen vaikutuksen jatkuvuuteen 5–6 viikon ajan annon lopetuksen jälkeen. Pääasiallinen erittyminen tapahtuu munuaisten kautta (60 %). Fluoksetiini erittyy äidinmaitoon.

Riskiryhmät

* Iäkkäät: Terveillä iäkkäillä potilailla kineettiset parametrit eivät muutu verrattuna nuorempiin potilaisiin.

* Lapset ja nuoret: Lapsilla fluoksetiinin keskimääräinen pitoisuus on noin 2-kertainen ja

norfluoksetiinien keskimääräinen 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 oraalisen annon jälkeen fluoksetiini ja norfluoksetiini kumuloituivat voimakkaasti lapsilla aivan kuten aikuisillakin; vakaan tilan pitoisuus saavutetaan 3–4 viikossa päivittäisen lääkkeen käytön jälkeen.

* Maksan vajaatoiminta: Maksan vajaatoimintatapauksissa (alkoholin aiheuttama kirroosi) fluoksetiinin puoliintumisaika pidentyy 7 päivään ja norfluoksetiinin 12 päivään. Annosta tulee pienentää tai annostelutiheyttä harventaa tämän johdosta.

* Munuaisten vajaatoiminta: Fluoksetiinin kerta-annoksen jälkeen kineettiset parametrit eivät ole muuttuneet potilailla, joilla on lievä, keskivaikea tai täydellinen (anuria) munuaisten vajaatoiminta, kun heitä on verrattu terveisiin vapaaehtosiin koehenkilöihin. Toistuvien annosten jälkeen voidaan kuitenkin havaita pitoisuuksien vakaan tilan tason nousua plasmassa.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

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

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 syntymää seuraavina päivinä 21–90. Urosrotissa (annoksilla 10 ja 30 mg/kg/vrk) ja naarasrotissa (annoksella 30 mg/kg/vrk) todettiin sukupuolisen kypsytymisen hidastumista. Näiden havaintojen merkitystä ihmiselle ei tunneta. Kun rotille annettiin 30 mg/kg fluoksetiinia, kasvoi reisiluu vähemmän kuin verrokkirotilla ja samalla todettiin luurankolihassten degeneraatiota, nekroosia ja regeneraatiota. Annoksella 10 mg/kg/vrk rottien plasman fluoksetiinipitoisuudet olivat 0,8–8,8-kertaiset ja norfluoksetiinipitoisuudet 3,6–23,2-kertaiset verrattuna pitoisuuksiin, joita yleensä todetaan lapsipotilailla. Annoksella 3 mg/kg/vrk rottien plasman fluoksetiinipitoisuudet olivat 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

Laktoosimonohydraatti
Maissitärkkelys
Vedetön kolloidinen piidioksidi
Talkki
Magnesiumstearaatti

Kapselikuori

Briljanttisininen (E133)
Kinoliinikeltainen (E104)
Titaanidioksidi (E171)
Indigokarmiini (E132)

Erytrosiini (E127)
Natriumlauryylisulfaatti
Vedetön kolloidinen piidioksidi
Liivate

Painoväri

Shellakka
Propyleeniglykoli
Ammoniumhydroksidi
Musta rautaoksidi (E172).

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

HDPP-purkit, joissa on HDPE/LDPE-korkki (Securitainer[®]): 4 vuotta.

HDPE-purkit, joissa on polypropyleenikierrekorkit, ja PVC/PVDC/Al-läpipainopakkaukset: 4 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytettävä alle +25 °C:ssa.

6.5 Pakkaustyytit ja pakkauskoot

30 ja 100 kapselia sisältävät HDPE-purkit, joissa on polypropyleenikierrekorkit (paineherkkää vanua on lisätty pulloon).

30 ja 100 kapselia sisältävät PVC/PVDC/Al-läpipainopakkaukset.

30 ja 100 kapselia sisältävät HDPP-purkit, joissa on HDPE/LDPE-korkki (Securitainer[®]).

Kaikkia pakkaustyyppisiä ja pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle (ja muut käsittelyohjeet)

Ei erityisohjeita.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Mylan AB
PL 23033
104 35 Tukholma
Ruotsi

8. MYYNTILUVAN NUMERO

12373

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

2.12.1996 / 20.5.2002

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

30.12.2011