

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

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.

Pediatriset potilaat (vähintään 8-vuotiaat)

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

Annostus

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.

Pediatriiset potilaat (vähintään 8-vuotiaat) (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 pediatriiset potilaat

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.

Antotapa

Suun kautta.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Fluoksetiin ja irreversiibelin, ei-selektiivisen monoamiinioksidaasin estäjän (esim. iproniatsidi) yhdistelmä on vasta-aiheinen (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).

Fluoksetiin ja sydämen vajaatoiminnan hoitoon käytettävän metoprololin yhdistelmä on vasta-aiheinen (ks. kohta 4.5).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Pediatriset potilaat - Käyttö lapsilla ja alle 18-vuotiailla nuorilla

Suisidaalista käyttäytymistä (itsemurhayrityksiä ja itsemurha-ajatuksia) sekä vihamielisyyttä (pääasiassa aggressiota, vastustavaa käyttäytymistä ja vihaa) havaittiin kliinisissä tutkimuksissa useammin masennuslääkkeitä saaneilla lapsilla ja nuorilla kuin lumelääkettä saaneilla lapsilla ja nuorilla. 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 hoitopäätös kliinisen tarpeen perusteella silti tehdään, pitäisi potilasta seurata tarkasti suisidaalisten oireiden ilmaantumisen varalta. Lisäksi pitkän aikavälin turvallisuutta koskevat tiedot lasten ja nuorten kasvamisesta, kypsymisestä sekä kognitiivisesta kehityksestä ja käyttäytymisen kehityksestä ovat puutteelliset (ks. kohta 5.3).

Yhdeksäntoista viikkoa kestäneessä kliinisessä tutkimuksessa fluoksetiinilla hoidettujen lasten ja nuorten pituuskasvun ja painonkehityksen todettiin jääneen muita vähäisemmäksi. 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 vaihe, fluoksetiinihoito on keskeytettävä.

Lääkettä määräävien 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 fluoksetiin 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 epästabiili kouristushäiriö/epilepsia. Potilaita, joiden epilepsia on hallinnassa, on seurattava tarkoin (ks. kohta 4.5).

Sähköhoito (ECT)

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

Mania

Masennuslääkkeitä on käytettävä varoen potilailla, joilla on esiintynyt maniaa/hypomaniaa. Fluoksetiin kuten muidenkin masennuslääkkeiden käyttö on keskeytettävä mania vaiheessa.

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.

Tamoksifeeni

Voimakkaana CYP2D6-entsyymien estäjänä fluoksetiini saattaa alentaa tamoksifeenin tärkeimmän aktiivisen metaboliitin, endoksifeenin pitoisuuksia plasmassa. Tämän vuoksi fluoksetiinin käyttöä on vältettävä tamoksifeenihoidon aikana aina kun mahdollista (ks. kohta 4.5).

Vaikutukset sydämeen ja verisuonistoon

Markkinoille tulon jälkeen on ilmoitettu QT-ajan pitenemistä ja kammioarytmioita, mm. kääntyvien kärkien takykardiaa (ks. kohdat 4.5, 4.8 ja 4.9).

Fluoksetiinin käytössä on noudatettava varovaisuutta, jos potilaalla on esimerkiksi synnynnäinen pitkän QT-ajan oireyhtymä, suvussa QT-ajan pitenemistä tai muita rytmihäiriöille altistavia kliinisiä tiloja (esim. hypokalemia, hypomagnesemia, bradykardia, akuutti sydäninfarkti tai kompensoitumaton sydämen vajaatoiminta) tai jos fluoksetiinialtistus on suurentunut (esim. maksan vajaatoiminta).

Jos potilaalla on stabiili sydäntauti, on harkittava EKG:n arviointia ennen hoidon aloittamista. Jos fluoksetiinihoidon aikana esiintyy sydämen rytmihäiriöiden merkkejä, hoito on lopetettava ja EKG-tutkimus suoritettava.

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

Akatisia/psikomotorinen 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 lopetettaessa 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 verihiihtäimien 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 (ks. kohta 4.5).

Selektiiviset serotoniinin takaisinoton estäjät (SSRI)/ serotoniinin ja noradrenaliinin takaisinoton estäjät (SNRI) voivat suurentaa synnytyksen jälkeisen verenvuodon riskiä (ks. kohdat 4.6, 4.8).

Mydriaasi

Fluoksetiinin käytön yhteydessä on ilmoitettu mydriaasia, joten fluoksetiinia on määrättävä varoen potilaille, joilla on kohonnut silmänpaine tai akuutin ahdaskulmaglaukooman riski.

Serotoniinioireyhtymä tai malignin neuroleptioireyhtymän kaltaiset tapahtumat

Harvinaisissa tapauksissa fluoksetiinihoidon yhteydessä on ilmoitettu serotoniinioireyhtymän tai malignin neuroleptioireyhtymän kaltaisia tapahtumia, erityisesti, jos samanaikaisesti on käytetty muita serotonergisiä lääkkeitä (mm. L-tryptofaania), neurolepteja, opioidiantagonisteja (esim. naloksoni) tai opiaatteja (esim. buprenorfiini) (ks. kohta 4.5). Nämä oireyhtymät voivat olla hengenvaarallisia. Jos muiden serotonergisten lääkeaineiden samanaikainen käyttö on kliinisesti tarpeen, potilasta on tarkkailtava huolellisesti etenkin hoitoa aloitettaessa ja annosta suurennettaessa. Jos potilaalla epäillään serotoniinioireyhtymää, on syytä harkita annoksen pienentämistä tai hoidon keskeyttämistä oireiden vaikeusasteesta riippuen. Serotoniinioireyhtymän oireita ovat esimerkiksi mielentilan muutokset (mm. sekavuus, ärtyisyys ja voimakas agitaatio, joka etenee deliriumiin ja koomaan), autonomisen hermoston epävakaus (nopeat elintoimintojen muutokset, kuume), neuromuskulaariset poikkeavuudet (kuten jäykkyys, myoklonus) ja/tai maha-suolikanavan oireet.

Irreversiibelit, ei-selektiiviset MAO:n estäjät (esim. iproniatsidi)

Vakavia ja joskus kuolemaan johtavia reaktioita on raportoitu potilailla, jotka saavat selektiivisiä serotoniinin takaisinoton estäjiä (SSRI) samanaikaisesti irreversiibelien, ei-selektiivisten monoamiinioksidaasin estäjien (MAO:n estäjien) kanssa.

Näillä potilailla havaittiin serotoniinioireyhtymän kaltaisia merkkejä (voivat muistuttaa ja on voitu diagnosoida malignina neuroleptioireyhtymänä). Syproheptadiinista tai dantroleenista voi olla hyötyä potilaille, joilla näitä reaktioita ilmenee. MAO:n 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 fluoksetiinin ja irreversiibelin, ei-selektiivisen MAO:n estäjän yhdistelmä on vasta-aiheinen (ks. kohta 4.3). Irreversiibelin, ei-selektiivisen MAO:n estäjän vaikutus säilyy kahden viikon ajan, joten fluoksetiinihoito voidaan aloittaa aikaisintaan 2 viikon kuluttua siitä, kun hoito irreversiibelillä, ei-selektiivisellä, MAO:n estäjällä on lopetettu. Fluoksetiinihoidon lopettamisen jälkeen on myös pidettävä vähintään 5 viikon tauko ennen irreversiibelin, ei-selektiivisen MAO:n estäjän aloittamista.

Seksuaalinen toimintahäiriö

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

Apuaineet

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

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Puoliintumisaika

Fluoksetiinin ja norfluoksetiinin pitkä eliminaation puoliintumisaika on pidettävä mielessä (ks. kohta 5.2) lääkkeiden farmakokineettisten ja farmakodynaamisten yhteisvaikutusten yhteydessä (esim. vaihdettaessa fluoksetiini toiseen masennuslääkkeeseen).

Vasta-aiheet yhdistelmät

Irreversiibelit, ei-selektiiviset monoamiinioksidaasin estäjät (esim. iproniatsidi)

Vakavia ja joskus kuolemaan johtavia reaktioita on raportoitu potilailla, jotka saavat selektiivisiä serotoniinin takaisinoton estäjiä (SSRI) samanaikaisesti irreversiibelien, ei-selektiivisten monoamiinioksidaasin estäjien (MAO:n estäjien) kanssa. Näillä potilailla havaittiin serotoniinioireyhtymän kaltaisia merkkejä (voivat muistuttaa ja on voitu diagnosoida malignina neuroleptioireyhtymänä). Syproheptadiinista tai dantroleenista voi olla hyötyä potilaille, joilla näitä reaktioita ilmenee. MAO:n 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 fluoksetiinin ja irreversiibelin, ei-selektiivisen MAO:n estäjän yhdistelmä on vasta-aiheinen (ks. kohta 4.3). Irreversiibelin, ei-selektiivisen MAO:n estäjän vaikutus säilyy kahden viikon ajan, joten fluoksetiinihoito voidaan aloittaa aikaisintaan 2 viikon kuluttua siitä, kun hoito irreversiibelillä, ei-selektiivisellä, MAO:n estäjällä on lopetettu. Fluoksetiinihoidon lopettamisen jälkeen on myös pidettävä vähintään 5 viikon tauko ennen irreversiibelin, ei-selektiivisen MAO:n estäjän aloittamista.

Metoprololi sydämen vajaatoiminnan hoitoon käytettynä

Fluoksetiini voi estää metoprololin metaboliaa ja siten lisätä metoprololin aiheuttamien

haittavaikutusten, esim. liiallisen bradykardian, riskiä (ks. kohta 4.3).

Yhdistelmät, joiden käyttöä ei suositella

Tamoksifeeni

Kirjallisuudessa on raportoitu CYP2D6-estäjien ja tamoksifeenin farmakokineettinen yhteisvaikutus, jossa endoksifeenin, yhden tamoksifeenin aktiivisemmista muodoista, pitoisuus pieneni 65–75 %. Tamoksifeenin tehon heikkenemistä samanaikaisen SSRI-depressiolääkkeiden käytön aikana on raportoitu joissain tutkimuksissa. Koska tamoksifeenin tehon heikkenemistä ei voida poissulkea, samanaikaista käyttöä voimakkaiden CYP2D6-estäjien (mukaan lukien fluoksetiini) kanssa pitäisi välttää aina kun mahdollista (ks. kohta 4.4).

Alkoholi

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

MAO-A:n estäjät, mukaan lukien linetsolidi ja metyylitioninikloridi (metyleenisini)

Samanaikainen käyttö voi lisätä serotoniinioireyhtymän (joka voi olla hengenvaarallinen tila) riskiä. Serotoniinioireyhtymän oireita ovat esim. ripuli, takykardia, hikoilu, vapina, sekavuus ja kooma. Jos samanaikaista käyttöä fluoksetiinin kanssa ei voida välttää, potilasta on seurattava huolellisesti ja samanaikaisen lääkkeen annos on pidettävä mahdollisimman pienenä (ks. kohta 4.4).

Mekitatsiini

Fluoksetiini voi estää mekitatsiinin metaboliaa ja siten lisätä mekitatsiinin aiheuttamien haittavaikutusten riskiä (esim. QT-ajan piteneminen).

Varovaisuutta edellyttävät yhdistelmät

Fenytioini

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

*Serotonergiset lääkkeaineet (litium, tramadoli, triptaanit, tryptofaani, selegiliini (MAO-B:n estäjä), mäkikuisma (*Hypericum perforatum*), opioidit (kuten buprenorfiini) ja opioidiantagonisti (kuten naloksoni)*

Lievää serotoniinioireyhtymää on ilmoitettu esiintyneen potilailla, jotka ovat käyttäneet SSRI-lääkkeitä samanaikaisesti serotonergisten lääkkeaineiden kanssa. Siksi fluoksetiinin ja näiden lääkkeaineiden samanaikaisessa käytössä on noudatettava varovaisuutta sekä tavanomaista huolellisempaa ja tiheämpää kliinistä seuranta (ks. kohta 4.4).

QT-ajan piteneminen

Farmakokineettisiä ja farmakodynaamisia tutkimuksia fluoksetiinin ja muiden QT-aikaa pidentävien lääkkeaineiden välillä ei ole tehty. Additiivista vaikutusta fluoksetiinin ja niiden välillä ei voida sulkea pois. Tämän vuoksi varovaisuutta on noudatettava, jos fluoksetiinia käytetään samanaikaisesti lääkkeiden kanssa, jotka pidentävät QT-aikaa, kuten ryhmän IA ja III rytmihäiriölääkkeet, psykoosilääkkeet (esim. fentiatsiinin johdannaiset, pimotsidi, haloperidoli), trisykliset masennuslääkkeet, tietyt mikrobilääkkeet (esim. sparfloksasiini, moksifloksasiini, erytromysiini i.v., pentamidiini), malarialääkkeistä erityisesti halofantriini, eräät antihistamiinit (astemitsoli, mitsolastiini) (ks. kohdat 4.4, 4.8 ja 4.9).

Hemostaasiin vaikuttavat lääkkeaineet (oraaliset antikoagulantit vaikutusmekanismista riippumatta, verihiutaleiden toimintaa estävät lääkkeaineet, mukaan lukien asetyylisalisyylihappo ja ei-steroidiset tulehduskipulääkkeet)

Verenvuodon riski voi lisääntyä. Kliininen seuranta ja tavanomaista tiheämpi INR-arvon seuranta oraalisen antikoagulanttihoidon yhteydessä on tarpeen. Annosta voi olla tarpeen muuttaa fluoksetiinihoidon aikana ja sen jälkeen, kun fluoksetiinihoito on lopetettu (ks. kohdat 4.4 ja 4.8).

Syproheptadiini

Yksittäisissä tapauselostuksissa fluoksetiinin antidepressiivisen vaikutuksen on ilmoitettu heikentyneen yhteiskäytössä syproheptadiinin kanssa.

Hyponatremiaa aiheuttavat lääkkeineet

Fluoksetiini voi aiheuttaa haittavaikutuksena hyponatremiaa. Yhteiskäyttö muiden hyponatremiaa aiheuttavien lääkkeineiden (esim. diureetit, desmopressiini, karbamatsepiini ja okskarpatsepiini) kanssa voi lisätä hyponatremian riskiä (ks. kohta 4.8).

Kouristuskynnystä alentavat lääkkeineet

Fluoksetiini voi aiheuttaa haittavaikutuksena kouristuksia.

Yhteiskäyttö muiden kouristuskynnystä alentavien lääkkeiden (esim. trisykliset masennuslääkkeet, muut SSRI-lääkkeet, fentiatsiini, butyrofenonit, meflokiini, klorokiini, bupropioni, tramadoli) voivat lisätä kouristusriskiä.

Muut CYP2D6-isoentsyymien kautta metaboloituvat lääkkeineet

Fluoksetiini on voimakas CYP2D6-isoentsyymien estäjä, joten samanaikainen hoito tämän isoentsyymien kautta metaboloituvilla lääkkeineillä voi johtaa lääkeaine-yhteisvaikutuksiin. Tämä koskee erityisesti lääkkeineitä, joiden terapeuttinen indeksi on kapea (esim. flekainidi, propafenoni ja nebivololi), sekä lääkkeineitä, joiden annos titrataan, mutta myös atomoksetiinia, karbamatsepiinia, trisyklisiä masennuslääkkeitä ja risperidonia. Hoito pitää aloittaa mahdollisimman pienellä annoksella tai annos muuttua mahdollisimman pieneksi. Näin on tehtävä myös, jos fluoksetiinia on käytetty edeltävän 5 viikon aikana.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

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.

Epidemiologiset tutkimukset viittaavat siihen, että SSRI:ien käyttöön, erityisesti raskauden loppuajana, saattaa liittyä kohonnut keuhkoverenkierron vastus vastasyntyneillä (PPHN). Havaittu riski oli noin viisi tapaus 1000 raskautta kohti. Väestössä keskimäärin esiintyy 1–2 PPHN tapaus 1000 raskautta kohti.

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).

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

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.

Hedelmällisyys

Eläinkokeissa on osoitettu, että fluoksetiini saattaa vaikuttaa siittiöiden laatuun. 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 koneidenkäyttökykyyn

Fluoksetiinilla ei ole haitallista vaikutusta tai on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Vaikka on osoitettu, ettei fluoksetiini vaikuta terveiden, vapaaehtoisten koehenkilöiden psykomotoriseen suorituskäyttökykyyn, kaikki psykenlääkkeet 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

a) Yhteenveto turvallisuusprofiilista

Yleisimmin raportoituja haittavaikutuksia fluoksetiinihoitoa saavilla potilailla olivat päänsärky, pahoinvointi, unettomuus, uupumus ja ripuli. Haittavaikutukset saattavat lievitä ja niiden esiintyminen vähentyy hoidon jatkuessa, eivätkä ne yleensä vaadi hoidon lopettamista.

b) Taulukkomuotoinen yhteenveto haittavaikutuksista

Alla olevassa taulukossa on mainittu aikuisilla ja lapsilla havaitut haittavaikutukset. Osa näistä haittavaikutuksista on SSRI-lääkkeiden yleisiä haittavaikutuksia.

Seuraavat esiintyvyydet perustuvat aikuisilla tehdyistä kliinisissä tutkimuksista saatuihin tietoihin (n=9 297) sekä spontaaniraportteihin.

Esiintyvyyden arviointi: hyvin yleiset ($\geq 1/10$), yleiset ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinaiset ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), harvinaiset ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), tuntematon (saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

Hyvin yleiset	Yleiset	Melko harvinaiset	Harvinaiset	Tuntematon
<i>Veri ja imukudos</i>				
			Trombosytopenia Neutropenia Leukopenia	
<i>Immuunijärjestelmä</i>				
			Anafylaktinen reaktio Seerumitauti	
<i>Umpieritys</i>				
			Antidiureettisen hormonin epäasianmukainen eritys	
<i>Aineenvaihdunta ja ravitseminen</i>				
	Vähentynyt ruokahalu ¹		Hyponatremia	
<i>Psyykkiset häiriöt</i>				
Unettomuus ²	Ahdistuneisuus Hermostuneisuus Levottomuus Jännittyneisyys Libidon heikentyminen ³ Unihäiriö Poikkeavat unet ⁴	Depersonalisaatio Kohonnut mieliala Euforinen mieliala Poikkeava ajattelu Orgasmihäiriöt ⁵ Bruksismi Itsemurha-ajatukset ja -käyttäytyminen ⁶	Hypomania Mania Aistiharhat Agitaatio Paniikkikohtaukset Sekavuus Puhelihäiriö Aggressio	

<i>Hermosto</i>				
Päänsärky	Tarkkaavaisuus-häiriö Huimaus Dysgeusia Letargia Uneliaisuus ⁷ Tremor	Psykomotorinen hyperaktiivisuus Dyskinesia Ataksia Tasapainohäiriö Myoklonus Muistin heikkeneminen	Kouristukset Akatisia Posken ja kielen oireyhtymä (Buccoglossal syndrome) Serotoniinioireyhtymä	
<i>Silmät</i>				
	Näön hämärtyminen	Mydriaasi		
<i>Kuulo ja tasapainoelin</i>				
		Tinnitus		
<i>Sydän</i>				
	Sydämen tykytys		Kammioarytmiat, mukaan lukien kääntyvien kärkien takykardia QT-ajan piteneminen sydänsähkökäyrässä	
<i>Verisuonisto</i>				
	Kasvojen punoitus ⁸	Hypotensio	Vaskuliitti Vasodilataatio	
<i>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</i>				
	Haukottelu	Dyspnea Nenäverenvuoto	Faryngiitti Keuhko-oireet (mukaan lukien histopatologialtaan ja/tai fibroosiltaan vaihtelevat tulehdusprosessit) ⁹	
<i>Ruuansulatuselimistö</i>				
Ripuli Pahoinvointi	Oksentelu Dyspepsia Suun kuivuminen	Dysfagia Ruoansulatuskanavan verenvuodot ¹⁰	Ruokatorvikipu	
<i>Maksa ja sappi</i>				
			Idiosynkraattinen hepatiitti	
<i>Iho ja ihonalainen kudος</i>				
	Ihottuma ¹¹ Nokkosihottuma Kutina Hyperhidroosi	Alopesia Lisääntynyt mustelmataipumus Kylmä hiki	Angioedeema Ekkymoosi Valoyliherkkyysreaktio Purppura Erythema multiforme Stevens-Johnsonin oireyhtymä Toksinen epidermaalinen nekrolyysi (Lyellin oireyhtymä)	
<i>Luusto, lihakset ja sidekudos</i>				

	Artralgia	Lihasnykäykset	Myalgia	
<i>Munuaiset ja virtsatiet</i>				
	Tihentynyt virtsaamistarve ¹²	Dysuria	Virtsaumpi Virtsaamishäiriö	
<i>Sukupuolielimet ja rinnat</i>				
	Gynekologinen verenvuoto ¹³ Erektiohäiriö Ejakulaatiohäiriö ¹⁴	Sukupuolinen toimintahäiriö	Maidonvuoto Hyperprolaktinemia Priapismi	Synnytyksen jälkeinen verenvuoto ¹⁶
<i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</i>				
Uupumus ¹⁵	Hermostuneisuuden tunne Vilunväristykset	Huonovointisuus Epänormaali olo Kylmyys Kuumuus	Limakalvoverenvuoto	
<i>Tutkimukset</i>				
	Painon lasku		Transaminaasiarvojen suureneminen Gammaglutamyyli-transferraasiarvon suureneminen	

¹ myös ruokahaluttomuus

² myös aamuyön unettomuus, nukahtamisvaikeus, katkonainen nukkuminen

³ myös libidon häviäminen

⁴ myös painajaiset

⁵ myös anorgasmia

⁶ myös itsemurha, itsemurha-ajatukset, itsemurhayritykset, kuolemaan liittyvät ajatukset, itsetuhoisen käyttäytyminen. Nämä oireet voivat johtua taustalla olevasta sairaudesta.

⁷ myös hypersomnia, sedaatio

⁸ myös kuumat aallot

⁹ myös atelektaasi, interstitiaalinen keuhkosairaus, pneumoniitti

¹⁰ useimmiten myös ikenien verenvuoto, verioksenus, ulosteen verisyys, peräsuoliverenvuoto, veriripuli, meleena ja mahalaukun haavauman vuoto

¹¹ myös eryteema, kesivä ihottuma, lämmön laukaisema ihottuma, ihottuma, punoittava ihottuma, follikulaarinen ihottuma, yleistynyt ihottuma, täpläinen ihottuma, makularis-papulaarinen ihottuma, tuhkarokkomainen ihottuma, papulaarinen ihottuma, kutiseva ihottuma, rakkulainen ihottuma, punoittava napaihottuma

¹² myös pollakisuria

¹³ myös kohdunkaulan verenvuoto, kohdun toimintahäiriö, kohdun verenvuoto, sukupuolielinten verenvuoto, menometrorragia, menorragia, metrorragia, polymenorea, postmenopausaalinen verenvuoto, kohtuverenvuoto, emätinverenvuoto

¹⁴ myös puuttuva siemensyöksy, ejakulaatiohäiriö, ennenaikainen ejakulaatio, viivästynyt ejakulaatio, retrogradinen ejakulaatio

¹⁵ myös astenia

¹⁶ Tätä hättätapahtumaa on ilmoitettu selektiiviset serotoniinin takaisinoton estäjät / serotoniinin ja noradrenaliinin takaisinoton estäjät -luokkaan kuuluvien lääkkeiden yhteydessä (ks. kohdat 4.4., 4.6).

c) Valikoitujen hättävien vaikutusten kuvaus

Itsemurha/itsemurha-ajatukset tai tilan kliininen huononeminen

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.

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 keskivaikeita, 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).

d) *Pediatriset potilaat* (ks. kohdat 4.4):

Alla on kuvattu haittavaikutukset, joita on havaittu ainoastaan tässä potilasryhmässä, tai joiden esiintyvyys on eri kuin aikuisilla. Ilmoitetut esiintyvyydet perustuvat lapsilla tehdyistä kliinisistä tutkimuksista saatuihin tietoihin (n = 610).

Kliinisissä pediatriassa tutkimuksissa ilmeni itsemurhakäyttäytymistä (itsemurhayrityksiä ja itsemurha-ajatuksia), vihamielisyyttä (ilmoitetut tapahtumat olivat: vihaisuus, ärtyneisyys, aggressiivisuus, agitaatio, aktivaatio-oireyhtymä), maanisia reaktioita, mm. maniaa ja hypomaniaa (näillä potilailla ei ollut aiemmin ilmoitettuja maanisia eikä hypomaanisia jaksoja) sekä nenäverenvuotoa yleisesti ja useammin lapsilla ja nuorilla, joita hoidettiin antidepressiivisellä lääkityksellä kuin lumelääkettä saavilla.

Kliinisessä käytössä on raportoitu yksittäisiä tapauksia, joissa kasvu on hidastunut.

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

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

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta 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 melko lieviä. Yliannostuksen oireita ovat olleet pahoinvointi, oksentelu, kouristukset, sydän- ja verenkiertoelimistön häiriöt, jotka vaihtelevat oireettomista rytmihäiriöistä (mukaan lukien nodaalinen rytmi ja kammioarytmiat) tai QT_c-ajan pitenemiseen viittaavista EKG-muutoksista sydänpysähdykseen (hyvin harvinaisissa tapauksissa on esiintynyt myös kääntyvien kärkien takykardiaa), keuhkojen toimintahäiriöt ja erilaiset keskushermoston toiminnan muutokset, jotka voivat vaihdella kiihottuneisuudesta koomaan. Pelkästään fluoksetiinin yliannoksesta aiheutuneita kuolemantapauksia on todettu hyvin harvoin.

Hoito

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 kliinisiä 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:

Vakioannosisissa lääketutkimuksissa, joihin on osallistunut vakavaa masennustilaa sairastavia potilaita, annos-vastekäyrä todettiin tasaiseksi. Tämä viittaa siihen, että suositusannosta suurempien annosten käyttö ei paranna potilaan lääkkeestä 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. Molemmissa tutkimuksissa potilaat täyttivät keskivaikean tai vaikean masennustilan (DSM-III:n tai DSM-IV:n mukaan) kriteerit. Kokoneet 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.

Biotransformaatio

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 puoliintumisaikat 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 norfluoksetiinin 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, keskivaikkea tai täydellinen (anuria) munuaisten vajaatoiminta, kun heitä on verrattu terveisiin vapaaehtoisin koehenkilöihin. Toistuvien annosten jälkeen voidaan kuitenkin havaita pitoisuuksien vakaan tilan tason nousua plasmassa.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Eläinkokeet nuorilla eläimillä.

In vitro -tutkimuksissa tai juveniilia toksisuutta kuvaavissa 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 heikentyneitä 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 kypsymisen 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.

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.

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 Pakkaustyyppi 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 pakkaustyyppjä ja pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisohjeita.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Mylan AB
PL 23033
104 35 Tukholma
Ruotsi

8. MYYNTILUVAN NUMERO

12373

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 2.12.1996

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 27.5.2008

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

11.11.2020