

 4. marts 2021

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Fluoxetine "Orion", hårde kapsler**

**0. D.SP.NR.**

 30339

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

 Fluoxetine "Orion"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hver kapsel indeholder fluoxetinhydrochlorid svarende til 20 mg fluoxetin.

 Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Hårde kapsler

Uigennemsigtig grøn overdel/gul underdel, 14,4 mm lang, hård gelatinekapsel fyldt med hvidt til næsten hvidt pulver, præget med sort blæk med ”J” på den uigennemsigtige grønne overdel og ”96” på den gule underdel.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Voksne:

* Svære depressive episoder.
* Obsessiv-kompulsiv sygdom (OCD).
* Bulimia nervosa: Fluoxetine "Orion" er indiceret som supplement til psykoterapi til reduktion af spise-anfald og tvangsopkastninger.

Børn og unge fra 8 år og opefter:

Moderate til svære depressive episoder, hvis depressionen ikke bedres efter 4-6 gange samtaleterapi. Antidepressive midler bør kun tilbydes børn og unge med moderat til svær depression i kombination med sideløbende samtaleterapi.

**4.2 Dosering og indgivelsesmåde**

Dosering

*Voksne*

*Svære depressive episoder*

Voksne og ældre: Den anbefalede dosis er 20 mg daglig. Dosis bør revurderes og om nødvendig justeres inden for 3-4 uger efter behandlingsstart og herefter efter klinisk behov. På trods af den mulige forøgede risiko for bivirkninger ved højere doser kan dosis øges op til maksimaldosis på 60 mg (se pkt. 5.1) hos de patienter, der ikke responderer tilstrækkeligt på 20 mg. Justering af dosis bør foretages omhyggeligt og på individuel basis, således at patienten kan holdes på den laveste effektive dosis.

Patienter med depression bør behandles i en tilstrækkelig lang periode på mindst 6 måneder for at sikre, at de er symptomfrie.

*Obsessiv-kompulsiv sygdom (OCD)* Voksne og ældre: Den anbefalede dosis er 20 mg daglig. På trods af den mulige forøgede risiko for bivirkninger ved højere doser kan en gradvis øgning af dosis op til maksimalt 60 mg overvejes efter 2 uger, hvis patienten ikke har responderet på 20 mg.

Hvis der ikke observeres bedring inden for 10 uger, bør behandlingen med fluoxetin tages op til fornyet overvejelse. Hvis der er opnået god virkning, kan behandlingen fortsættes med dosis justeret efter individuelt behov. Der er ingen systematiske undersøgelser, der viser hvor lang tid man bør fortsætte fluoxetin-behandlingen; men idet OCD er en kronisk tilstand, vil det være rimeligt at overveje behandling ud over 10 uger hos responderende patienter. Justering af dosis bør foretages omhyggeligt og på individuel basis, for at holde patienten på den laveste effektive dosis. Behovet for behandling bør periodisk revurderes. Nogle læger er fortalere for samtidig psykoterapi til patienter, der har responderet godt på medicinsk behandling. Langtidsvirkningen (ved behandling ud over 24 uger) er ikke påvist for OCD.

*Bulimia nervosa*

Voksne og ældre: Den anbefalede dosis er 60 mg daglig. Langtidsvirkningen ved behandling (ud over 3 måneder) af bulimia nervosa er ikke påvist.

*Alle indikationer*

De anbefalede doser kan øges eller mindskes. Der foreligger ingen systematiske evalueringer af doser over 80 mg daglig.

*Pædiatrisk population - børn og unge fra 8 år og opefter (moderate til svære depressive episoder)*

Behandling bør initieres og overvåges under vejledning af en specialist. Startdosis er 10 mg daglig. Det er ikke muligt at give doser under 20 mg med dette præparat. Det skal derfor undersøges, hvilke andre lægemiddelformer med fluoxetin der er tilgængelige. Dosisjustering bør foretages varsomt og efter individuelt behov for at holde patienten på den laveste effektive dosis.

Efter en til to uger kan dosis øges til 20 mg daglig. Der er minimal erfaring fra kliniske studier med doser over 20 mg. Der er kun begrænsede data om behandling ud over 9 uger.

*Børn med lav vægt*

På grund af højere plasmaniveau hos børn med lav vægt kan den terapeutiske virkning muligvis opnås med lavere dosis (se pkt. 5.2).

Hos pædiatriske patienter, der responderer på behandling, bør behovet for fortsat behandling revurderes efter 6 måneder. Hvis der efter 9 uger ikke er opnået klinisk forbedring, bør behandlingen genovervejes.

*Ældre*

Forsigtighed tilrådes ved øgning af dosis. Daglig dosis bør generelt ikke overstige 40 mg. Maksimal anbefalet dosis er 60 mg daglig.

*Nedsat leverfunktion*

Hos patienter med leverfunktionsnedsættelse bør en lavere eller mindre hyppig dosis (f.eks. 20 mg hver 2. dag) overvejes (se pkt. 5.2). Tilsvarende overvejelser bør foretages ved samtidig medicinering med præparater med potentielle interaktioner med Fluoxetine "Orion" (se pkt. 4.5).

Seponeringssymptomer set i forbindelse med ophør af fluoxetin-behandling: Brat ophør med behandlingen bør undgås. Hvis behandlingen med Fluoxetine "Orion" afsluttes, bør dosis gradvist reduceres over en periode på mindst 1-2 uger for at mindske risikoen for seponeringssymptomer (se pkt. 4.4 og 4.8). Hvis der opstår uacceptable symptomer efter reducering af dosis eller efter ophør med behandling, kan det overvejes at genoptage den tidligere dosis. Lægen kan herefter fortsætte med at nedsætte dosis i et mere gradvist tempo.

Administration

Til oral anvendelse.

Fluoxetin kan gives som en enkelt dosis eller som opdelt dosis under eller mellem måltider.

Ved seponering af behandlingen vil aktive stoffer forblive i kroppen i nogle uger. Dette bør tages i betragtning ved påbegyndelse eller seponering af behandling.

**4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført under pkt. 6.1.

Fluoxetin er kontraindiceret i kombination med irreversible, non-selektive monoamino­oxidasehæmmere (f.eks. iproniazid) (se pkt. 4.4 og 4.5).

Fluoxetin er kontraindiceret i kombination med metoprolol anvendt til behandling af hjertesvigt (se pkt. 4.5).

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Pædiatrisk population - børn og unge under 18 år

Selvmordsrelateret adfærd (selvmordsforsøg og selvmordstanker) og fjendtlighed (fortrinsvist aggression, oppositionel adfærd og vrede) blev observeret hyppigere i kliniske undersøgelser blandt børn og unge behandlet med antidepressive midler i forhold til gruppen behandlet med placebo. Fluoxetine "Orion" bør kun anvendes til børn og unge mellem 8 og 18 år til behandling af moderat til svær depression og bør ikke anvendes til anden indikation.

Hvis det under hensyntagen til kliniske behov alligevel besluttes at behandle patienter i denne gruppe, bør disse overvåges omhyggeligt for selvmordssymptomer. Derudover er der begrænsede oplysninger om langtidspåvirkningen af sikkerheden hos børn og unge, inklusiv påvirkning af vækst, kønsmodning og kognitiv, følelsesmæssig og adfærdsmæssig udvikling (se pkt. 5.3).

I et 19 ugers klinisk studie blev der set nedsat vækst i højde og vægt hos børn og unge behandlet med fluoxetin (se pkt. 5.1). Det er ikke fastslået, om der er en virkning på børnenes endelige højde som voksne. Risikoen for en forsinkelse af puberteten kan ikke udelukkes (se pkt. 5.3 og 4.8). Vækst og pubertetsudvikling (højde, vægt og Tanner-stadie) bør derfor overvåges under og efter behandling med fluoxetin. Hvis en af ovenstående er nedsat, bør henvisning til en børnelæge overvejes.

I pædiatriske studier var mani og hypomani almindeligt rapporterede bivirkninger (se pkt. 4.8). Det anbefales derfor regelmæssigt at kontrollere for forekomsten af mani/hypomani. Behandling med fluoxetin bør seponeres, hvis patienten kommer i en manisk fase.

Det er vigtigt, at den ordinerende læge omhyggeligt diskuterer risici og fordele ved behandlingen med barnet/den unge person og/eller dennes forældre.

Selvmord/selvmordstanker eller klinisk forværring

Depression er forbundet med en øget risiko for selvmordstanker, selvdestruktive handlinger og selvmord (selvmordsrelaterede hændelser). Denne risiko varer ved, indtil der er sket en signifikant remission af sygdommen. Eftersom en bedring af depressionen måske ikke ses før efter flere ugers behandling, bør patienten følges tæt, indtil en forbedring ses. Generel klinisk erfaring viser, at selvmordsrisikoen kan stige i de tidlige helbredelsesstadier.

Andre psykiatriske lidelser, for hvilke der ordineres Fluoxetine "Orion", kan også være forbundet med en øget risiko for selvmordsrelaterede hændelser. Yderligere kan disse tilstande være co-morbide med svær depression. Der skal derfor tages de samme forholdsregler ved behandling af patienter med andre psykiatriske lidelser som ved patienter med svær depression.

Patienter, der tidligere har haft selvmordsrelaterede hændelser, der udviser en signifikantgrad af selvmordstanker eller selvmordsforsøg inden behandling, har større risiko for selvmordstanker eller for at forsøge at begå selvmord og bør følges tæt under behandlingen. En meta-analyse af placebo-kontrollerede kliniske studier af antidepressiva givet til voksne patienter med psykiatriske lidelser viste kun en øget risiko for selvmordsadfærd hos patienter under 25 år behandlet med antidepressiva sammenlignet med placebogruppen.

Tæt overvågning, især af patienter i højrisikogruppen, bør ledsage den medicinske behandling særlig ved behandlingsstart og dosisændringer. Patienter (og plejepersonale) bør gøres opmærksom på behovet for overvågning med henblik på forekomst af en hvilken som helst klinisk forværring, selvmordsadfærd eller -tanker samt unormale ændringer i adfærd og på, at de straks skal søge læge, hvis disse symptomer opstår.

Kardiovaskulære virkninger

Tilfælde af forlænget QT-interval samt ventrikulære arytmier, herunder torsades de pointes, er blevet indberettet efter markedsføring (se pkt. 4.5, 4.8 og 4.9).

Fluoxetin skal anvendes med forsigtighed hos patienter med tilstande såsom medfødt langt QT-syndrom, familiær disposition for QT-forlængelse eller andre kliniske tilstande som prædisponerer for arytmi (f.eks. hypokaliæmi, hypomagnesiæmi, bradykardi, akut myokardieinfarkt eller ubehandlet hjerteinsufficiens) eller ved forhøjet eksponering for fluoxetin (f.eks. ved nedsat levefunktion), eller ved samtidig behandling med lægemidler, som vides at inducere forlænget QT-interval og/eller torsades de pointes (se pkt. 4.5).

EKG-evaluering skal overvejes inden behandlingsstart hos patienter med stabil hjertesygdom.

Hvis der under behandlingen med fluoxetin opstår tegn på hjertearytmier, skal behandlingen afbrydes og et EKG udføres.

Irreversible, non-selektive monoaminooxidasehæmmere (MAO-hæmmere) (f.eks. iproniazid)

Alvorlige og i nogle tilfælde fatale reaktioner er rapporteret for patienter, der behandles med et SSRI-præparat i kombination med en irreversibel, non-selektiv MAO-hæmmer.

Disse reaktioner mindede om serotoninsyndrom (som kan forveksles med/diagnosticeres som neuroleptisk malignt syndrom). Patienter med sådanne reaktioner kan have gavn af cyproheptadin eller dantrolen. Symptomer på interaktion med en MAO-hæmmer inkluderer hypertermi, rigiditet, myoklonus, autonom ustabilitet med mulige hurtige udsving i vitale værdier, ændring af mental tilstand i form af konfusion, irritabilitet og ekstrem agitation, der kan føre til delirium og koma.

Fluoxetin er derfor kontraindiceret i kombination med irreversible, non-selektive MAO-hæmmere (se pkt. 4.3). På grund af den 2 uger lange virkningsvarighed af sidstnævnte, bør behandling med fluoxetin først startes 2 uger efter seponering af en irreversibel, non-selektiv MAO-hæmmer. Tilsvarende bør der gå mindst 5 uger fra seponering af fluoxetin til behandlingsstart med en irreversibel, non-selektiv MAO-hæmmer

Serotonin syndrom eller malignt neuroleptisk syndrom-lignende tilfælde

Udvikling af serotoninsyndrom eller malignt neuroleptikasyndrom-lignende tilfælde er sjældent rapporteret ved behandling med fluoxetin. Dette er specielt set i kombination med andre præparater med serotonerg virkning (bl.a. L-tryptophan) og/eller neuroleptika (se pkt. 4.5) og buprenorphin. Da disse syndromer (karakteriseret ved en samling af symptomer såsom hypertermi, rigiditet, myoklonus, autonom ustabilitet med mulige hurtige udsving i vitale værdier, ændring af mental tilstand i form af konfusion, irritabilitet og ekstrem agitation, der kan føre til delirium og koma) kan resultere i potentielt livstruende tilstande skal behandling med fluoxetin seponeres og symptomatisk behandling igangsættes.

Mani

Antidepressiva bør anvendes med forsigtighed til patienter med tidligere manifestationer af mani/hypomani. Som ved alle antidepressiva skal behandling med fluoxetin seponeres hvis patienten indtræder i en manisk fase.

Blødning

Der har i forbindelse med SSRI-præparater været rapporter om kutane blødnings­abnormaliteter såsom ekkymose og purpura. Ekkymose er rapporteret som en ikke almindelig hændelse ved behandling med fluoxetin. Andre blødningsmanifestationer (f.eks. gynækologiske, gastrointestinale og andre kutane eller mukøse blødninger) er rapporteret som værende sjældne. Forsigtighed tilrådes specielt hos patienter, der samtidig med et SSRI-præparat behandles med orale antikoagulantia, præparater med kendt virkning på trombocytfunktionen (f.eks. atypiske antipsykotika som clozapin, phenothiazin, de fleste tricykliske antidepressiva, acetylsalicylsyre, NSAID’ere) eller andre præparater, der kan øge blødningsrisikoen. Desuden tilrådes forsigtighed hos patienter, der tidligere har haft blødningsforstyrrelser (se pkt. 4.5).

SSRI/SNRI kan øge risikoen for postpartum blødning (se pkt. 4.6 og 4.8).

Krampeanfald

Krampeanfald er en potentiel risiko ved brug af antidepressiva. Derfor, som ved andre antidepressiva, bør fluoxetin introduceres med forsigtighed hos patienter, der tidligere har haft krampeanfald. Behandlingen skal seponeres, hvis patienten udvikler krampeanfald eller hvor disse stiger i frekvens. Fluoxetin bør undgås til patienter med dårligt kontrollerede anfaldslidelser/epilepsi og patienter med kontrolleret epilepsi bør nøje monitoreres (se pkt. 4.5).

Elektrokonvulsiv terapi (ECT)

Forsigtighed bør udvises, da der i sjældne tilfælde er observeret forlængede krampeanfald hos patienter i samtidig behandling med fluoxetin og ECT.

Tamoxifen

Fluoxetin er en potent CYP2D6-hæmmer og kan medføre en nedsat koncentration af endoxifen, som er en af de vigtigste aktive metabolitter af tamoxifen. Fluoxetin bør derfor i videst muligt omfang undgås ved behandling med tamoxifen (se pkt. 4.5).

Akatisi/psykomotorisk uro

Brugen af fluoxetin er forbundet med udvikling af akatisi, der viser sig ved subjektivt ubehagelig eller pinefuld uro samt et behov for ofte at ændre position i følgeskab med manglende evne til at sidde eller stå stille. Der er størst sandsynlighed for, at det forekommer inden for de første par uger af behandlingsforløbet. Det kan muligvis være skadeligt at øge dosis for patienter, der udvikler disse symptomer.

Diabetes

Den glykæmiske regulering kan ændres hos diabetikere i behandling med et SSRI-præparat. Hypoglykæmi er set under behandling med fluoxetin, mens hyperglykæmi har vist sig efter seponering af fluoxetin. Det kan være nødvendigt at justere doseringen af insulin og/eller orale antidiabetika.

Lever- og nyrefunktion

Fluoxetin metaboliseres i stor udstrækning i leveren og udskilles via nyrerne. Behandling med nedsat dosis, evt. dosering hver anden dag, anbefales hos patienter med betydelig leverfunktionsnedsættelse. Ved indgift af fluoxetin 20 mg daglig i 2 måneder observeredes ingen forskel i plasmakoncentrationerne af fluoxetin og norfluoxetin hos patienter med alvorlig dialysekrævende nyresvigt (GFR < 10 ml/min) sammenlignet med kontrolgruppen med normal nyrefunktion.

Udslæt og allergiske reaktioner

Udslæt, anafylaktiske og progredierende systemiske reaktioner, som undertiden er alvorlige (involverende hud, nyrer, lever eller lunger) er observeret. Hvis der forekommer udslæt eller andre mulige allergiske reaktioner, for hvilke en alternativ ætiologi ikke kan bestemmes, bør fluoxetin seponeres.

Vægttab

Vægttab kan forekomme hos patienter, der tager fluoxetin. Dette er sædvanligvis proportionalt med personens startvægt.

Seponeringssymptomer ved ophør af SSRI behandling

Ved ophør af behandling er seponeringssymptomer almindeligt, specielt hvis behandlingsstoppet sker pludseligt (se pkt. 4.8). I kliniske studier er der set bivirkninger ved behandlingsstop hos omkring 60 % af patienterne både i fluoxetingruppen og i placebogruppen. Af disse bivirkninger var 17 % i fluoxetingruppen og 12 % i placebogruppen alvorlige.

Risikoen for seponeringssymptomer kan være afhængig af flere faktorer inklusiv dosis og varighed af behandlingen samt hastigheden af dosisnedsættelse. Svimmelhed, sensoriske forstyrrelser (inkl. paræstesi), søvnforstyrrelser (inkl. søvnløshed og intense drømme), asteni, uro eller angst, kvalme og/eller opkastning, rysten og hovedpine er de mest almindeligt rapporteret reaktioner. Generelt er disse symptomer lette til moderate, men kan hos nogle patienter være af svær grad. Reaktionerne optræder ofte inden for de første få dage efter behandlingsstop. Disse symptomer forsvinder sædvanligvis inden for 2 uger, men kan hos nogle individer vare længere (2-3 måneder eller mere). Ved behandlingsophør anbefales det derfor, at Fluoxetine "Orion"-dosis nedtrappes over en periode på mindst en til to uger, i overensstemmelse med patientens behov (se pkt. 4.2).

Mydriasis

Mydriasis er indberettet i forbindelse med fluoxetin; der skal derfor udvises forsigtighed ved ordination af fluoxetin til patienter med forhøjet intraokulært tryk og til patienter med risiko for akut snævervinklet glaukom.

Seksuel dysfunktion

Selektive serotoningenoptagelseshæmmere (SSRI)/serotonin- og noradrenalin­genoptagelseshæmmere (SNRI) kan give symptomer på seksuel dysfunktion (se pkt. 4.8). Der har været indberetninger om langvarig seksuel dysfunktion, hvor symptomerne er blevet ved på trods af seponering af SSRI/SNRI.

Hjælpestoffer

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. kapsel, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

*Halveringstid:* Den lange halveringstid for både fluoxetin og norfluoxetin skal tages i betragtning (se pkt. 5.2) når farmakodynamiske eller farmakokinetiske interaktioner overvejes (f.eks. ved skift fra fluoxetin til andet antidepressivum).

*Kontraindicerede kombinationer*

*Irreversible, non-selektive monoaminooxidasehæmmere (MAO-hæmmere) (f.eks. iproniazid):* Nogle tilfælde med alvorlige og nogle tilfælde med fatale reaktioner er rapporteret for patienter, der behandles med et SSRI-præparat i kombination med en irreversibel, non-selektiv MAO-hæmmer.

Disse reaktioner mindede om serotoninsyndrom (som kan forveksles med/diagnosticeres som neuroleptisk malignt syndrom). Patienter med sådanne reaktioner kan have gavn af cyproheptadin eller dantrolen. Symptomer på interaktion med en MAO-hæmmer inkluderer hypertermi, rigiditet, myoklonus, autonom ustabilitet med mulige hurtige udsving i vitale værdier, ændring af mental tilstand i form af konfusion, irritabilitet og ekstrem agitation, der kan føre til delirium og koma. Fluoxetin er derfor kontraindiceret i kombination med irreversible, non-selektive MAO-hæmmere (se pkt. 4.3). På grund af den 2 uger lange virkningsvarighed af sidstnævnte, bør behandling med fluoxetin først startes 2 uger efter seponering af en irreversibel, non-selektiv MAO-hæmmer. Tilsvarende bør der gå mindst 5 uger fra seponering af fluoxetin til behandlingsstart med en irreversibel, non-selektiv MAO-hæmmer.

*Metoprolol anvendt ved hjertesvigt:* Da fluoxetin hæmmer dets metabolisering, kan det medføre en øget risiko for bivirkninger af metoprolol, herunder voldsom bradykardi (se pkt. 4.3).

*Kombinationer, der frarådes*

*Tamoxifen*: I litteraturen er der rapporteret om en farmakokinetisk interaktion mellem CYP2D6-hæmmere og tamoxifen, med en 65-75 % reduktion i plasmakoncentrationen af en af de mere aktive former af tamoxifen, endoxifen. I visse studier er der rapporteret om en reduceret virkning af tamoxifen ved kombination med visse SSRI-antidepressiva. Da en reduceret virkning af tamoxifen ikke kan udelukkes, bør kombination med potente CYP2D6-hæmmere (herunder fluoxetin) som vidt muligt undgås (se pkt. 4.4).

*Alkohol:* Studier har vist, at fluoxetin ikke øger alkoholmængden i blodet eller forstærker virkningen af alkohol. Dog frarådes samtidig brug af et SSRI-præparat og alkohol.

*MAO-A-hæmmere herunder linezolid og methylthioniniumchlorid (methylenblåt)*: Risiko for serotoninsyndrom herunder diarré, tachykardi, svedtendens, tremor, konfusion og koma. Hvis kombination af fluoxetin og disse aktive stoffer ikke kan undgås, bør patienten følges nøje og startdosis af kombinationspræparaterne bør være den laveste anbefalede dosis (se pkt. 4.4).

*Mequitazin*: Da fluoxetin hæmmer dets metabolisering, kan det medføre en øget risiko for bivirkninger af mequitazin (f.eks. QT-forlængelse).

*Kombinationer, der kræver forsigtighed*

*Phenytoin:* Ændringer i plasmakoncentration er observeret i kombination med fluoxetin. I nogle tilfælde er toksiske manifestationer observeret. Forsigtig titrering af det ledsagende lægemiddel bør overvejes under samtidig monitorering af den kliniske tilstand.

*Præparater med serotonerg virkning (f.eks lithium, tramadol, buprenorphin, triptaner, tryptophan, selegilin (MAO-B-hæmmer), perikum ((Hypericum perforatum)):* Der er indberettet lette tilfælde af serotoninsyndrom, når SSRI-præparater blev givet i kombination med lægemidler, som også har en serotonerg virkning. Der skal derfor udvises forsigtighed, når fluoxetin kombineres med disse lægemidler, og en tættere og hyppigere klinisk overvågning iværksættes (se pkt. 4.4).

*Forlænget QT interval:* Der er ikke udført farmakokinetiske og farmakodynamiske studier med fluoxetin og andre lægemidler, som forlænger QT-intervallet. En additiv virkning af fluoxetin og disse lægemidler kan ikke udelukkes. Der skal derfor udvises forsigtighed ved samtidig administration af fluoxetin og lægemidler, som forlænger QT-intervallet, såsom klasse IA og III antiarytmika, antipsykotika (f.eks. phenothiazinderivater, pimozid, haloperidol), tricykliske antidepressiva, visse antimikrobielle lægemidler (f.eks. sparfloxacin, moxifloxacin, erythromycin IV, pentamidin), malariabehandling især halofantrin samt visse antihistaminer (astemizol, mizolastin) (se pkt. 4.4, 4.8 og 4.9).

*Lægemidler, der påvirker hæmostasen (orale antikoagulantia uanset virkningsmekanisme, blodpladehæmmere, herunder acetylsalicylsyre og NSAID’ere)*: Risiko for øget blødning. Klinisk overvågning og hyppigere monitorering af INR med orale antikoagulantia bør iværksættes. Dosisjustering under og efter behandling med fluoxetin kan være påkrævet (se pkt. 4.4 og 4.8).

*Cyproheptadin*: Der er enkeltstående tilfælde af nedsat antidepressiv aktivitet af fluoxetin, når det blev givet i kombination med cyproheptadin.

*Lægemidler, der inducerer hyponatriæmi*: Hyponatriæmi er en bivirkning ved fluoxetin. Kombination med andre stoffer forbundet med hyponatriæmi (f.eks. diuretika, desmopressin, carbamazepin og oxcarbazepin) kan medføre en øget risiko (se pkt. 4.8).

*Lægemidler, der sænker den epileptogene tærskel*: Kramper er en bivirkning ved fluoxetin. Kombination med andre stoffer, som kan sænke tærsklen for krampeanfald (f.eks. TCA’er, andre SSRI-præparater, phenothiaziner, butyophenoner, mefloquin, chloroquin, buproprion, tramadol) kan medføre en øget risiko.

*Andre lægemidler, der metaboliseres af CYP2D6*: Da fluoxetin er en potent hæmmer af CYP2D6-enzymet, kan det føre til lægemiddelinteraktioner, når det kombineres med andre lægemidler, som metaboliseres af dette enzym, særligt de af dem, som har et snævert terapeutisk indeks (såsom flecainid, propafenon og nebivolol) og dem, som skal titreres, men også atomoxetin, carbamazepin, tricykliske antidepressiva og risperidon. De bør initieres ved eller justeres til den lave ende af dosisintervallet. Dette gælder også for patienter, der har taget fluoxetin inden for de sidste 5 uger.

**4.6 Graviditet og amning**

Graviditet

Nogle epidemiologiske studier har vist en øget risiko for medfødte kardiovaskulære misdannelser forbundet med brugen af fluoxetin under første trimester af graviditeten. Mekanismen er ukendt. Overordnet set indikerer data at risikoen for at få et barn med kardiovaskulær defekt hvis moderens har taget fluoxetin er ca. 2/100. Den forventede hyppighed for sådanne defekter er omkring 1/100 i den almene befolkning.

Epidemiologiske data tyder på, at brug af SSRI-præparater under graviditet, især sent i graviditeten, kan forøge risikoen for persisterende pulmonær hypertension hos nyfødte (PPHN). Den observerede risiko var ca. 5 tilfælde pr. 1000 graviditeter. I den almindelige befolkning forekommer der 1 til 2 PPHN-tilfælde pr. 1000 graviditeter.

Fluoxetin bør ikke anvendes under graviditet med mindre kvindens kliniske tilstand kræver behandling med fluoxetin og retfærdiggør en potentiel risiko for fostret. Abrupt seponering af behandlingen skal undgås under graviditet (se pkt. 4.2). Hvis fluoxetin anvendes under graviditet, bør der udvises forsigtighed, specielt sent i graviditeten eller lige op til fødslen, eftersom andre virkninger er rapporteret hos nyfødte: Irritabilitet, tremor, hypotoni, vedvarende gråd, problemer med at sutte samt søvnproblemer. Disse symptomer kan indikere enten serotonerg virkning eller abstinenssymptomer. Tidspunktet og varigheden af disse symptomer kan være relateret til den lange halveringstid for fluoxetin (4-6 dage) og den aktive metabolit norfluoxetin (4-16 dage).

Observationsdata indikerer øget risiko (mindre end en fordobling) for postpartum blødning efter eksponering for SSRI/SNRI i måneden forud for fødslen (se pkt. 4.4 og 4.8).

Amning

Det vides, at fluoxetin og dens metabolit norfluoxetin udskilles i modermælken. Bivirkninger er rapporteret for spædbørn, der ammes. Hvis behandling med fluoxetin skønnes nødvendig, bør det overvejes at stoppe amningen. Hvis amningen imidlertid fortsættes, bør den laveste effektive dosis udskrives.

Fertilitet

Data fra dyrestudier har vist, at fluoxetin kan påvirke sædkvaliteten (se pkt. 5.3). Humane spontane rapporter om brug af visse SSRI-præparatere har vist, at en påvirkning af sædkvaliteten er reversibel. Hidtil er der ikke observeret påvirkning af den humane fertilitet.

**4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Fluoxetin påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Fluoxetin har hos raske forsøgspersoner vist ikke at have psykomotorisk virkning. Dog kan alle psykofarmaka potentielt forringe de motoriske evner samt evnen til at bedømme. Patienter bør frarådes at køre bil eller betjene farlige maskiner, før de er sikre på, at deres evner ikke er påvirket.

**4.8 Bivirkninger**

Resumé af sikkerhedsprofilen

De mest almindelige indberettede bivirkninger hos patienter behandlet med fluoxetin var hovedpine, kvalme, søvnløshed, træthed og diarré. Bivirkninger vil kunne formindskes i intensitet og hyppighed ved fortsat behandling og bør generelt ikke lede til et ophør med behandlingen.

Oversigt over bivirkninger i tabelform

Tabellen nedenfor viser bivirkninger observeret i den voksne og i den pædiatriske population. Nogle af disse bivirkninger er fælles for andre SSRI’er.

Nedenstående hyppigheder er beregnet ud fra kliniske studier hos voksne (n = 9297) og fra spontane indberetninger.

Estimeret hyppighed: Meget almindelig (≥1/10), almindelig (≥1/100 til <1/10), ikke almindelig (≥1/1.000 til <1/100), sjælden (≥1/10.000 til <1/1.000), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

|  | **Meget almindelig** | **Almindelig** | **Ikke almindelig** | **Sjælden** | **Ikke kendt** |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Blod og lymfesystem** |  |  |  | Trombocytopeni, neutropeni, leukopeni |  |
| **Immunsystemet** |  |  |  | Anafylatisk reaktion, seerum-sygdom |  |
| **Det endokrine system** |  |  |  | Uhensigtsmæssig sekretion af antidiuretisk hormon |  |
| **Metabolisme og ernæring** |  | Nedsat appetit1 |  | Hyponatriæmi |  |
| **Psykiske forstyrrelser** | Søvnløs­hed2 | Angst, nervøsitet, rastløshed, anspændthed, nedsat libido3, søvnforstyrrelser, abnorme drømme4 | Depersonalisering , hævet stemnings­leje, eufori, unormal tankevirksomhed, abnorm orgasme5, tænderskæren, selvmordstanker og -adfærd6,  | Hypomani, mani, hallucinationer, agitation, panikanfald, konfusion, dysfemi, aggression,  |  |
| **Nervesystemet** | Hovedpine | Opmærksomheds-forstyrrelser, svimmelhed, smags-forvrængning sløvhed, somnolens7, tremor | Psykomotorisk hyperaktivitet dyskinesi, ataksi, balanceforstyrrelse, myoklonus, nedsat hukommelse | Kramper, akatisi , bucco-mastico-lingvalt (bml) syndrom, serotonin-syndrom |  |
| **Øjne** |  | Sløret syn | Mydriasis |  |  |
| **Øre og labyrint** |  |  | Tinnitus |  |  |
| **Hjerte** |  | Palpitationer, forlænget QT ved elektrokardiogram (QTcF ≥450 ms)8 |  | Ventrikulær arytmi inklusive torsades de pointes  |  |
| **Vaskulære sygdomme** |  | Rødmen9 | Hypotension | Vasculitis, vasodilatation |  |
| **Luftveje, thorax og mediastinum** |  | Gaben | Dyspnø, epistaxis | Faryngitis, lungesymptomer (forskellige histopatologiske inflammatoriske processer og/eller fibrose)10 |  |
| **Mave-tarm-kanalen** | Diarré, kvalme | Opkastning, dyspepsi, mundtørhed | Dysfagi , gastro-intestinal blødning11 | Øsofageal smerte |  |
| **Lever og galdeveje** |  |  |  | Idiosynkratisk, hepatitis |  |
| **Hud og subkutane væv** |  | Udslæt12, urtikaria, pruritus hyperhidrose  | Alopeci, øget tendens til blå mærker, koldsved | Angioødem, ekkymose, fotosensitivitet, purpura, erythema multiforme, Stevens-Johnson syndrom, toksisk epidermal nekrolyse (lyell syndrom) |  |
| **Knogler, led, muskler og bindevæv** |  | Artralgi,  | Muskeltrækninger | Myalgi |  |
| **Knogler, led, muskler og bindevæv** |  | Hyppig vandladning13  | Dysuri  | Vandladningsbesvær, vandladningsforstyrrelser |  |
| **Det reproduktive system og mammae** |  | Gynækologisk blødning14, erektil dysfunktion ejakulations-forstyrrelser15 | Seksuel dysfunktion | Galaktorré, hyperprolaktinæmi, priapisme  | Postpartum blødning17 |
| **Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet** | Træthed16 | Følelse af nervøsitet, kulderystelser | Utilpashed, abnorm følelse, kuldefølelse, varmefølelse  | Mukøse blødninger |  |
| **Undersøgelser** |  | Vægttab | Forhøjet transaminaser, forhøjet gamma-glutamyltransferase |  |  |

1 Inkluderer anoreksi

2 Inkluderer opvågning tidligt om morgenen, initiel søvnløshed, medium søvnløshed

3 Inkluderer tab af libido

4 Inkluderer mareridt

5 Inkluderer anorgasme

6 Inkluderer fuldført selvmord, suicidal depression, bevidst selvskade, tanker om at skade sig selv, selvmordsrelateret adfærd, tanker om selvmord, selvmordsforsøg, morbide tanker, selvskadende adfærd. Disse symptomer kan skyldes underliggende sygdom.

7 Inkluderer hypersomni, sedation

8 Baseret på EKG-målinger fra kliniske studier

9 Inkluderer hedeture

10 Inkluderer atelektase, interstitiel lungesygdom, lungebetændelse

11 Inkluderer hyppigst tandkødsblødning, hæmatemese, hæmatokesi, rektal blødning, blodig diarré, melæna og blødning fra mavesår

12 Inkluderer erythema, exfoliativt udslæt, varmeudslæt, udslæt, erytematøst udslæt, follikulært udslæt, generelt udslæt, makulært udslæt, makulært-papuløst udslæt, morbilliformt udslæt, papuløst udslæt, pruritisk udslæt, vesikulært udslæt, umbilikal erytema udslæt

13 Inkluderer pollakisuri

14 Inkluderer cervixblødning, uterin dysfunktion, uterin blødning, genitalblødning, menometrorragi, menorragi, metrorragi, polymenorré, postmenopausal blødning, uterin blødning, vaginal blødning

15 Inkluderer manglende ejakulation, ejakulationsdysfunktion, præmatur ejakulation, forsinket ejakulation, retrograd ejakulation

16 Inkluderer asteni

17 Denne hændelse er indberettet for den terapeutiske klasse SSRI/SNRI (se pkt. 4.4 og 4.6).

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

*Selvmord/selvmordstanker eller klinisk forværring*: Tilfælde af selvmordstanker og selvmordsadfærd er rapporteret under fluoxetinbehandling eller kort tid efter behandlingsophør (se pkt. 4.4).

*Knoglefrakturer*: Epidemiologiske studier foretaget hovedsagligt med patienter på 50 år og derover, viser en øget risiko for knoglefrakturer hos patienter i behandling med SSRI’er og TCA’er. Mekanismen bag dette er ukendt.

*Seponeringssymptomer ved ophør af fluoxetin-behandling*:

Ophør af fluoxetin-behandling medfører sædvanligvis seponeringssymptomer. Svimmelhed, sensoriske forstyrrelser (inkl. paræstesi), søvnforstyrrelser (inkl. søvnløshed og intense drømme), asteni, uro eller angst, kvalme og/eller opkastning, rysten og hovedpine er de mest almindeligt rapporteret reaktioner. Generelt er disse symptomer lette til moderate og er selvbegrænsende, men kan hos nogle patienter være af svær grad/eller have forlænget varighed (se pkt. 4.4). Når behandling med Fluoxetine "Orion" ikke længere behøves, anbefales det derfor gradvist at afbryde behandlingen ved at nedtrappe dosis (se pkt. 4.2 og pkt. 4.4).

Pædiatrisk population (se pkt. 4.4 og 5.1)

Bivirkninger er set specifikt eller med en anden hyppighed i denne population er beskrevet nedenfor. Hyppigheden for disse bivirkninger er baseret på kliniske studier hos børn (n = 610).

I kliniske studier med børn var selvmordsrelateret adfærd (selvmordsforsøg og selvmordsforestillinger), fjendtlighed (de indberettede bivirkninger var vrede, irritabilitet, aggression, agitation og aktiveringssyndrom), maniske reaktioner herunder mani og hypomani (ingen maniske fortilfælde hos disse patienter) og epistaxis indberettet med hyppigheden almindelig og mere hyppigt observeret hos børn og unge, der var behandlet med antidepressiva sammenlignet med dem, der fik placebo.

Enkeltstående tilfælde af væksthæmning er set i klinisk brug (se også pkt. 5.1).

I kliniske studier med børn var behandling med fluoxetin også forbundet med en nedsættelse af niveauet af basisk phosphatase.

Enkeltstående tilfælde af bivirkninger, der potentielt indikerede en forsinkelse af kønsmodning eller seksuel dysfunktion, er rapporteret fra klinisk brug hos børn (se også pkt. 5.3).

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)

**4.9 Overdosering**

Symptomer

Tilfælde af overdosering med fluoxetin alene har sædvanligvis et let forløb. Symptomerne ved overdosering har inkluderet kvalme, opkastning, kramper, kredsløbsforstyrrelser rangerende fra asymptomatiske arytmier (herunder nodal rytmi og ventrikulær arytmi) eller EKG-forandringer, som tyder på QTc-forlængelse, til hjertestop (herunder meget sjældne tilfælde af torsade de pointes), pulmonal dysfunktion samt tegn på ændret CNS-status, der spænder fra irritation til koma. Dødsfald som følge af overdosering med fluoxetin alene har været yderst sjældne.

Behandling

Det anbefales at monitorere hjertefunktion og andre vitale funktioner samt at yde generel symptomatisk og understøttende behandling. Der kendes ingen specifik antidot.

Forceret diurese, dialyse, hæmoperfusion og udskiftningstransfusion vil formodentlig ikke have virkning. Aktivt kul, der kan benyttes med sorbitol, kan være ligeså effektivt eller bedre end provokeret opkastning og ventrikelskylning. Ved behandling af overdosering bør muligheden for involvering af flere lægemidler overvejes. En tidsmæssig forlængelse af den medicinske monitorering kan være nødvendig for patienter, der har taget en overdosis af tricykliske antidepressiva, hvis de samtidig eller kort forinden har været i behandling med fluoxetin.

**4.10 Udlevering**

B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.0 Terapeutisk klassifikation**

ATC-kode: N 06 AB 03. Psykoanaleptika, Selektive serotonin genoptagelseshæmmere.

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Virkningsmekanisme

Fluoxetin hæmmer specifikt genoptagelsen af serotonin, hvilket sandsynligvis kan forventes at være virkningsmekanismen. Fluoxetin har næsten ingen affinitet til andre receptorer, såsom α1-, α2- og β-adrenerge, serotonerge, dopaminerge, histaminerge, muskarine og GABA-receptorer.

Klinisk virkning og sikkerhed

*Svære depressive episoder*: Der er foretaget kliniske studier hos patienter med svære depressive episoder versus placebo og aktiv kontrolgruppe. Fluoxetin er vist til at være signifikant mere effektiv end placebo målt ved Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D). I disse studier gav fluoxetin en signifikant højere responsrate (defineret ud fra en 50 % nedsættelse i HAM-D score) samt remissionsrate i forhold til placebo.

Dosis-respons: I studier med fast dosering hos patienter med svær depression er der en flad dosis-respons kurve. Denne kurve giver ikke nogen begrundelse for en effektfordel ved at bruge højere doser end de anbefalede. Det er derimod klinisk erfaret, at optitrering kan være gavnlig for nogle patienter.

*Obsessiv-kompulsiv sygdom (OCD)*: I studier af kort varighed (under 24 uger) er det vist, at fluoxetin er signifikant mere effektivt end placebo. Der sås behandlingsmæssig virkning ved 20 mg daglig, men højere doser (40 eller 60 mg daglig) medførte en højere responsrate. I længerevarende studier (tre studier af kort varighed inklusiv forlængelsesfase samt en undersøgelse af tilbagefald) er virkningen ikke blevet vist.

*Bulimia nervosa*: I studier af kort varighed (under 16 uger) med ambulante patienter, der opfylder DSM-III-R-kriteriet for bulimia nervosa, er det vist, at 60 mg fluoxetin daglig er signifikant mere effektivt end placebo til reduktion af spiseanfald og tvangsopkastninger. For langtidsvirkningen kunne der ikke drages konklusioner.

*Præmentruel dysforisk lidelse:* To placebo-kontrollerede studier er udført med patienter, der opfylder DSM-IV-kriteriet for præmenstruel dysforisk lidelse (PMDD). Patienterne blev inkluderet i studierne, hvis de havde symptomer af en tilstrækkelig sværhedsgrad, der hæmmede den sociale og arbejdsmæssige funktion og forholdet til andre. Patienter der benyttede orale kontraceptiva, blev ekskluderet fra studierne. I det første studie anvendtes en kontinuerlig dosis på 20 mg daglig i 6 cykli. Her observeredes en forbedring i de primære effektmål (irritabilitet, angst og dysfori). I det andet studie anvendtes en intermitterende luteralfase-dosering (20 mg daglig i 14 dage) i 3 cykli. Her observeredes en forbedring i det primære effektmål (”Daily Record of Severity of Problems score”). Der kan på baggrund af disse studier dog ikke drages endelige konklusioner om virkning og behandlingslængde.

Pædiatrisk population

*Moderate til svære depressive episoder*: Kliniske studier med børn og unge fra 8 år og opefter er blevet udført overfor placebo. Fluoxetin i doser på 20 mg har vist at være signifikant mere effektiv end placebo i to korttidspivotal studier. Dette er målt ved en reduktion i samlet score i Childhood Depresion Rating Scale-Revised (CDRS-R) og scoren i Clinical Global Impression of Improvement (CGI-I). I begge studier opfyldte patienterne kriterierne for moderat til svær MDD (DSM-III eller DSM-IV) ved tre forskellige evalueringer hos praktiserende børnepsykiatere. Virkningen i fluoxetin-studierne kan afhænge af inkluderingen af en selektiv patientpopulation (en der ikke spontant er blevet rask indenfor en periode på 3-5 uger og hvis depression varede ved på trods af væsentlig opmærksomhed). Der er kun begrænsede data omkring sikkerhed og virkning ud over 9 uger. Generelt var virkningen af fluoxetin moderat. Responsraten (det primære endpoint, defineret som en 30 % nedsættelse i CDRS-R scoren) viste en statistisk signifikant forskel i ét af de to pivotal studier (58 % for fluoxetin mod 32 % for placebo, P=0,013 og 65 % for fluoxetin mod 54 % for placebo, P=0,093). I disse to studier var den gennemsnitlige absolutte ændring i CDRS-R fra baseline til endpoint 20 for fluoxetin mod 11 for placebo, P=0,002 og 22 for fluoxetin mod 15 for placebo, P<0,001.

*Virkninger på vækst, se pkt. 4.4 og 4.8:*

Efter 19 ugers behandling havde pædiatriske patienter, der blev behandlet med fluoxetin, opnået en højdeforøgelse på gennemsnitligt 1,1 cm mindre (p=0,004) og en vægtforøgelse på 1,1 kg mindre (p=0,008) end patienter behandlet med placebo.

I et retrospektivt parret kontrol observationsstudie med en gennemsnitlig behandlingstid på 1,8 år for fluoxetin, var der ingen forskel i vækst korrigeret for forventet højdevækst hos pædiatriske patienter behandlet med fluoxetin sammenlignet med deres tilsvarende ubehandlede kontrol (0,0 cm, p = 0,9673).

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Absorption

Fluoxetin absorberes godt fra gastrointestinalkanalen efter oral administration. Fødeindtagelse har ingen indflydelse på biotilgængeligheden.

Fordeling

Fluoxetin er i høj grad protein bundet(ca. 95 %) og det fordeler sig vidt (fordelings­volumenet er 20-40 l/kg). Steady-state plasmakoncentrationer opnås først efter flere ugers behandling. Steady-state koncentrationer efter langvarig behandling svarer til de koncentrationer, som observeres efter 4-5 ugers behandling.

Biotransformation

Fluoxetin har en non-lineær farmakokinetisk profil med first-pass metabolisme i leveren. Maksimal plasmakoncentration nås generelt ca. 6-8 timer efter oral administration. Fluoxetin metaboliseres i udpræget grad via det polymorfe enzym CYP2D6. Fluoxetin metaboliseres primært i leveren til den aktive metabolit norfluoxetin (demethylfluoxetin) via demethylering.

Elimination

Halveringstiden for fluoxetin er 4-6 dage og for norfluoxetin 4-16 dage. Disse lange halveringstider er skyld i tilstedeværelsen af lægemidlet op til 5-6 uger efter endt behandling. Udskillelsen foregår hovedsageligt (ca. 60 %) gennem nyrerne. Fluoxetin udskilles via modermælken.

Særlige populationer

*Ældre:* Farmakokinetiske parametre er ikke ændret hos raske ældre i forhold til yngre personer.

*Pædiatrisk population:* Den gennemsnitlige fluoxetin-koncentration hos børn er omtrent 2 gange højere end den, der ses hos unge og den gennemsnitlige norfluoxetin-koncentration 1,5 gange højere. Steady-state plasmakoncentrationer er afhængig af kropsvægt og er højere hos børn med lav vægt (se pkt. 4.2). Som hos voksne akkumuleres fluoxetin og norfluoxetin i vid udstrækning efter multipel oral dosering, og steady-state koncentration opnås efter 3-4 uger med daglig dosering.

*Leverinsufficiens:* I tilfælde af leverinsufficiens (alkoholinduceret cirrose) vil halveringstiden for fluoxetin og norfluoxetin forøges til henholdsvis 7 og 12 dage. Her bør en lavere eller mindre hyppig dosering overvejes.

*Nyreinsufficiens:* Efter enkeltdosering af fluoxetin til patienter med let, moderat eller fuldstændig (anuri) nyreinsufficiens er ikke observeret ændrede farmakokinetiske parametre i forhold til raske frivillige forsøgspersoner. Ved gentagen indgift vil en forhøjet steady-state koncentration eventuelt kunne observeres.

**5.3 Prækliniske sikkerhedsdata**

Der er ikke påvist karcinogen eller mutagen effekt med fluoxetin i *in vitro* undersøgelser eller i dyrestudier.

Studier med voksne forsøgsdyr

I et 2-generations reproduktionsstudie med rotter påvirkede fluoxetin ikke parring eller fertilitet. Fluoxetin var ikke teratogent og påvirkede ikke vækst, udvikling eller reproduktive parametre hos afkommet. Koncentrationer i foderet medførte doser svarende omtrent til 1,5, 3,9 og 9,7 mg fluoxetin/kg legemsvægt.

I hanmus, der blev behandlet i 3 måneder med fluoxetin i foderet i doser svarende omtrent til 31 mg/kg, observeredes et fald i testisvægt og hypospermatogenese. Denne dosis overskred den maksimale tolererede dosis, da der blev observeret signifikante tegn på toksicitet.

Studier i juvenile forsøgsdyr

I et juvenilt toksikologistudie i CD-rotter resulterede administration af fluoxetin hydrochlorid 30 mg/kg/dag på postnatal dag 21 til 90 i irreversibel testikulær degeneration og nekrose, epididymal epithelial vacuolation, umodenhed og uvirksomhed af hunrotternes forplantningskanal samt nedsat fertilitet. Forsinket kønsmodning optrådte hos hanner (10 og 30 mg/kg/dag) og hunner (30 mg/kg/dag). Signifikansen af disse fund er ukendt hos mennesker. Rotter, der fik 30 mg/kg, havde også en nedsættelse i længden af femur sammenlignet med kontrolgruppen samt degeneration, nekrose og regeneration af skeletmuskulaturen. Ved 10 mg/kg/dag var de opnåede plasmaniveauer hos dyr omtrent 0,8 til 8,8 gange (fluoxetin) og 3,6 til 23,2 gange (norfluoxetin) dem, der sædvanligvis ses hos pædiatriske patienter. Ved 3 mg/kg/dag var de opnåede plasmaniveauer hos dyr omtrent 0,04 til 0,5 gange (fluoxetin) og 0,3 til 2,1 gange (norfluoxetin) dem, der sædvanligvis ses hos pædiatriske patienter.

Et studie med juvenile mus har indikeret, at hæmning af serotonin-transporteren hindrer tilvækst af knogle. Disse fund synes at være understøttet af kliniske fund. Det er ikke fastlagt, om denne virkning er reversibel.

Et andet studie med juvenile mus (behandlet på postnatal dag 4 til 21) har demonstreret, at hæmning af serotonin-transporteren havde en længerevarende virkning på musenes adfærd. Der er ingen information om, hvorvidt denne effekt var reversibel. Den kliniske relevans af disse fund er ikke fastlagt.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Kapselindhold:

Pregelatineret majsstivelse

Mikrokrystallinsk cellulose

Kolloid, vandfri silica

Kapselskal:

Gul jernoxid (E172)

Patentblå V (E131)

Titandioxid (E171)

Gelatine

Natriumlaurilsulfat

Printblæk: Shellac og sort jernoxid (E172)

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

 3 år.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

**6.5 Emballagetyper og pakningsstørrelser**

Fluoxetine "Orion" fås i blisterpakninger med klar PVC/PVdC-aluminiumfolie og HDPE-tabletbeholdere med skruelåg af polypropylen og induktionsforsegling.

Blisterpakninger: 7, 10, 12, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 70, 90, 98, 100 og 500 stk.

Tabletbeholder: 28 og 500 stk.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for destruktion og anden håndtering**

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Orion Corporation

Orionintie 1

FI-02200 Espoo

Finland

**Repræsentant**

Orion Pharma A/S

Ørestads Boulevard 73

2300 København S

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

57918

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

3. marts 2017

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

4. marts 2021