

BILAG I

**FORTEGNELSE OVER LÆGEMIDLERNES NAVNE, LÆGEMIDDELFORM(ER),
STYRKE(R), INDGIVELSESVej(E), ANSØGER(E), INDEHAVER(E) AF
MARKEDSFØRINGSTILLADELSE(R) I MEDLEMSSTATERNE**

<u>Medlemsstat</u>	<u>Indehaver af markedsføringstilladelse</u>	<u>Navn</u>	<u>Styrke</u>	<u>Lægemiddelform</u>	<u>Indgivelsesvej</u>
Belgien	Eli Lilly Benelux S.A. rue de l'Etuve 52 Stooftstraat B-1000 Brussels BELGIEN	Prozac	20 mg	Kapsel, hård	Oral brug
Belgien	Eli Lilly Benelux S.A. rue de l'Etuve 52 Stooftstraat 1000 Brussels BELGIEN	Prozac	20 mg/5 ml	Oral opløsning	Oral brug
Belgien	Eli Lilly Benelux S.A. rue de l'Etuve 52 Stooftstraat 1000 Brussels BELGIEN	Fontex	20 mg	Kapsel, hård	Oral brug
Belgien	Eli Lilly Benelux S.A. rue de l'Etuve 52 Stooftstraat B-1000 Brussels BELGIEN	Fluoxetine 'Lilly'	20 mg	Kapsel, hård	Oral brug
France	Lilly France S.A.S. 13 rue Pagès 92158 Suresnes Cedex FRANKRIG	Prozac	20mg/5ml	Oral opløsning	Oral brug
Frankrig	Lilly France S.A.S. 13 rue Pagès 92158 Suresnes Cedex FRANKRIG	Prozac	20 mg	Kapsel, hård	Oral brug
Frankrig	LICO SARL 203, Bureaux de la Colline 92213 Saint Cloud, FRANKRIG	Fluoxétine RPG	20 mg	Kapsel, hård	Oral brug

<u>Medlemsstat</u>	<u>Indehaver af markedsføringstilladelse</u>	<u>Navn</u>	<u>Styrke</u>	<u>Lægemiddelform</u>	<u>Indgivelsesvej</u>
Frankrig	Lilly France S.A.S 13 rue Pagès 92158 Suresnes Cedex, FRANKRIG	Fluoxétine Lilly	20 mg	Kapsel, hård	Oral brug
Grækenland	Pharmaserve-Lilly S.A.C.I 15 th KLM National Road Athens-Lamia, 145 64 Kifissia, GRÆKENLAND	Ladose	20 mg/5 ml	Oral opløsning	Oral brug
Grækenland	Pharmaserve-Lilly S.A.C.I 15 th KLM National Road Athens-Lamia, 145 64 Kifissia, GRÆKENLAND	Ladose	20 mg	Kapsel, hård	Oral brug
Holland	Eli Lilly Nederland B.V. Grootslag 1-5 3991 RA Houten HOLLAND	Prozac	20 mg/5 ml	Oral opløsning	Oral brug
Holland	Eli Lilly Nederland B.V. Grootslag 1-5 3991 RA Houten HOLLAND	Prozac	20 mg	Kapsel, hård	Oral brug
Irland	Eli Lilly & Co Ltd Kingsclere road Basingstoke Hampshire RG21 6XA ENGLAND	Prozac	20 mg/5 mg	Oral opløsning	Oral brug
Irland	Eli Lilly & Co Ltd Kingsclere road Basingstoke Hampshire RG21 6XA ENGLAND	Prozac	20 mg	Kapsel, hård	Oral brug

<u>Medlemsstat</u>	<u>Indehaver af markedsføringstilladelse</u>	<u>Navn</u>	<u>Styrke</u>	<u>Lægemiddelform</u>	<u>Indgivelsesvej</u>

Italien	Eli Lilly Italia S.p.A., Via Gramsci 731/733, 50019 Sesto Fiorentino (Fi), ITALIEN	Prozac	20 mg/5 ml	Oral opløsning	Oral brug
Italien	Eli Lilly Italia S.p.A., Via Gramsci 731/733, 50019 Sesto Fiorentino (Fi), ITALIEN	Prozac	20 mg	Kapsel, hård	Oral brug
Luxemborg	Eli Lilly Benelux S.A, Rue de l'Etuve 52 Stoofstraat, 1000 Brussels, BELGIEN	Prozac	20 mg	Kapsel, hård	Oral brug
Luxemborg	Eli Lilly Benelux S.A, Rue de l'Etuve 52 Stoofstraat, 1000 Brussels, BELGIEN	Fontex	20 mg	Kapsel, hård	Oral brug
Luxemborg	Eli Lilly Benelux S.A, Rue de l'Etuve 52 Stoofstraat, 1000 Brussels, BELGIEN	Prozac	20 mg/5 ml	Oral opløsning	Oral brug
Portugal	Lilly Portugal - Produtos Farmacêuticos, Lda. Rua Dr. António Loureiro Borges 1, Piso 1 - Arquiparque - Miraflores 1499-016 Algés - Portugal	Prozac	20 mg	Kapsel, hård	Oral brug
Portugal	Lilly Portugal - Produtos Farmacêuticos, Lda. Rua Dr. António Loureiro Borges 1, Piso 1 - Arquiparque - Miraflores 1499-016 Algés - Portugal	Prozac	20mg/5ml	Oral opløsning	Oral brug

<u>Medlemsstat</u>	<u>Indehaver af markedsføringstilladelse</u>	<u>Navn</u>	<u>Styrke</u>	<u>Lægemiddelform</u>	<u>Indgivelsesvej</u>
Spanien	Dista S.A., Avenida Industria 30 28108 Alcobendas – Madrid	Prozac	20 mg/5 ml	Oral opløsning	Oral brug

	SPANIEN				
Spanien	Dista S.A., Avenida Industria 30 28108 Alcobendas – Madrid SPANIEN	Prozac	20 mg	Kapsel, hård	Oral brug
Storbritannien	Eli Lilly and Co Ltd, Kingsclere road, Basingstoke, Hampshire RG21 6XA, ENGLAND	Prozac	20 mg/5 ml	Oral opløsning	Oral brug
Storbritannien	Eli Lilly and Co Ltd, Kingsclere road, Basingstoke, Hampshire RG21 6XA, ENGLAND	Prozac	20 mg	Kapsel, hård	Oral brug
Sverige	Eli Lilly Sweden AB Gustav III:s boulevard 42, P.O. Box 721 S-16927 Solna, SVERIGE	Fontex	20 mg/5 ml	Oral opløsning	Oral brug
Tyskland	Lilly Deutschland GmbH Saalburgstr. 153 D-61350 Bad Homburg TYSKLAND	Fluctin	20 mg	Kapsel, hård	Oral brug

<u>Medlemsstat</u>	<u>Indehaver af markedsføringstilladelse</u>	<u>Navn</u>	<u>Styrke</u>	<u>Lægemiddelform</u>	<u>Indgivelsesvej</u>
Tyskland	Lilly Deutschland GmbH Saalburgstr. 153 D-61350 Bad Homburg TYSKLAND	Fluctin	20 mg/5 ml	Oral opløsning	Oral brug
Østrig	Eli Lilly Ges.m.b.H. Kölbgasse 8-10 A-1030 Wien ØSTRIG	Fluctine	20 mg/5 ml	Oral opløsning	Oral brug
Østrig	Eli Lilly Ges.m.b.H. Kölbgasse 8-10 A-1030 Wien ØSTRIG	Fluctine	20 mg	Kapsel, hård	Oral brug

BILAG II

FAGLIGE KONKLUSIONER OG BEGRUNDELSER FOR ÆNDRING AF PRODUKTRESUMÉER, ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDLER FREMLAGT AF EMEA

FAGLIGE KONKLUSIONER

SAMLET RESUME AF DEN FAGLIGE VURDERING AF PROZAC OG TILKNYTTETE NAVNE (se bilag I)

Prozac er aktuelt godkendt til behandling af svære depressive episoder, obsessiv-kompulsiv tilstand og bulimia nervosa hos voksne. Den aktuelle indbringelse følger efter en ansøgning om ændring i henhold til den gensidige anerkendelsesprocedure og omfatter en udvidelse af indikationen for Prozac til behandling af svære depressive episoder hos børn i alderen 8 til 17 år.

SPØRGSMÅL VEDRØRENDE VIRKNING

Virningen af fluoxetin hos børn og unge til behandling af svære depressive episoder er påvist i tre placebokontrollerede korttidsundersøgelser af 8-12 ugers varighed.

To af disse undersøgelser (HCJE og X065) er sponsoreret af indehaveren af markedsføringstilladelsen og er blevet gennemgået som led i behandlingen af ansøgningen om ændringen i henhold til den gensidige anerkendelsesprocedure. Den tredje undersøgelse er sponsoreret af National Institute of Mental Health (NIMH) – TADS-undersøgelsen (Treatment of Adolescents with Depression).

I to af undersøgelserne (HCJE og TADS) blev den initiale dosering på 10 mg dagligt efter en uge sat op til 20 mg dagligt med mulighed for yderligere forhøjelse til 40 mg dagligt i den ene undersøgelse. I undersøgelse X065 var doseringen initialt 20 mg dagligt, men kunne ved intolerans reduceres til indgivelse hver anden dag (20 mg hver anden dag).

I de kliniske undersøgelser hos børn og unge med moderate til svære depressive episoder er iagttaget en beskeden, men positiv virkning, som er sammenlignelig med den, der ses hos voksne. Stratificeret analyse efter alder hos børn og unge viser ingen forskel i virkning mellem disse to grupper. De farmakokinetiske data viser, at serumniveauet hos børn vil være dobbelt så højt som hos unge, når der indgives samme dosis. Forskellen skyldes hovedsagelig vægten.

I en af korttidsundersøgelserne indgik de patienter, der havde udvist respons (i alt 40 patienter), i en 32 ugers placebokontrolleret undersøgelse af recidivforebyggelse. Der var signifikant flere patienter (dobbelt så mange), der fik recidiv på placebo end på fluoxetin. Der foreligger dog kun begrænsede oplysninger om fastholdelse af virkningen.

For at sikre, at behandlingen kun omfatter patienter svarende til dem, der indgik i undersøgelsen, er indikationen begrænset til patienter, der ikke har responderet på flere seancer med psykoterapi, og for hvilke behandlingen skal kombineres med psykoterapi.

Som initialdosis er fastsat 10 mg/dag, givet som 2,5 ml af væskeformuleringen af Prozac. Dosis bør omhyggeligt justeres til den enkelte patient for at holde patienten på den laveste effektive dosis. Først efter en til to uger kan doseringen øges til 20 mg dagligt.

SIKKERHEDSSPØRGSMÅL

I den ikke-kliniske dokumentation fandtes der flere punkter i rotte- og museforsøgene, som var betænkelige, herunder påvirkningen af kønsmodningen, den toksiske virkning på testiklerne og de potentielle adfærdsneurologiske langtidsvirkninger. Hvor relevante sådanne resultater er for et barn med depression, lader sig ikke afgøre, men indehaveren af markedsføringstilladelsen har forpligtet sig til at udføre supplerende undersøgelser til nærmere belysning af mekanismen i disse virkninger.

Hvad angår den **emotionelle adfærd**, vil en klinisk undersøgelse blive vanskeliggjort af problemer med at fastlægge og måle resultatvariablen (den emotionelle adfærd) og problemer med udpegelse af en egnet kontrolgruppe. Indehaveren af markedsføringstilladelsen forpligtede sig derfor til udføre en undersøgelse til nærmere karakterisering af virkningen på specifikke emotionelle adfærdsmønstre hos unge rotter.

De foreliggende prækliniske oplysninger om **vækst** tyder på, at knogleudvikling/vækst hæmmes hos unge gnavere, der eksponeres for fluoxetin. CHMP fandt det dog vanskeligt at vurdere virkningen af den udtalte toksiske virkning, der er iagttaget i forsøget med unge dyr, ligesom det er vanskeligt at vurdere relevansen af disse oplysninger for børn og unge. Endvidere giver vurderingen af HCLS-undersøgelsen, der var tilrettelagt med henblik på at sammenligne væksten hos fluoxetin-behandlede børn/unge med ubehandlede patienter med samme diagnose, en vis grad af sikkerhed med hensyn til fluoxetins indvirkning på væksten, da fluoxetin ikke havde nogen indvirkning af klinisk betydning på dette parameter.

Hvad angår **toksisk påvirkning af testiklerne**, blev der observeret virkninger hos unge rotter sammen med andre kliniske tegn på toksicitet (ved en dosis, der overstiger den maksimale tolererede dosis) og ved et eksponeringsniveau, der ikke ville blive tolereret kronisk hos mennesker. På anmodning af CHMP forpligtede indehaveren af markedsføringstilladelsen sig imidlertid til at foretage en nærmere undersøgelse af mekanismen bag testikelpåvirkningen hos rotter. Resultaterne af denne undersøgelse vil karakterisere udviklingen af de testikulære forandringer og deres reversibilitet på forskellige tidspunkter, og vil potentielt kunne fastlægge de specifikke cellulære mål og/eller neurohormonale mekanismer, der spiller ind ved udvikling af sådanne forandringer.

I forbindelse med **kønsmodning** viste dyreforsøgene tegn på dosisafhængig forsinkelse i kønsmodningen hos begge køn. Indehaveren af markedsføringstilladelsen pegede på muligheden af fluoxetin-induceret hæmning af GnRH som en årsag til forstyrrelse af det endokrine system. CHMP anmodede imidlertid indehaveren af markedsføringstilladelsen om at udføre et supplerende forsøg hos unge rotter til vurdering af den neurohormonale status af hypothalamus-hypofyse-gonade-aksen under kønsmodning af unge hun- og hanrotter.

Resultaterne af dette forsøg vil vise, om fluoxetin er forbundet med en påvirkning af hypothalamus-hypofyse-gonade-aksen hos unge rotter.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen forpligtede sig desuden til at medvirke til en prospektiv placebokontrolleret undersøgelse af de mulige virkninger af fluoxetinbehandling på kønsmodningen.

Endvidere forpligtede indehaveren af markedsføringstilladelsen sig til anvende visse medlemsstaters registre til at skaffe oplysninger om fluoxetins indvirkning på kønsmodningen.

Vedrørende **selvmordsfare** konkluderede CHMP, at den nuværende advarsel i produktoplysningerne allerede oplyser læger og forældre om, at patienterne nøje skal overvåges for tegn på selvmordsrelateret, selvbeskadigende eller fjendtlig adfærd, navnlig ved behandlingens indledning.

Det må konkluderes, at der tilbagestår visse betænkeligheder vedrørende vækst, pubertal udvikling, samt fjendtlig og selvmordsrelateret adfærd hos børn og unge behandlet med fluoxetin. Produktoplysningerne er imidlertid skærpet med passende advarsler til læger og forældre om behovet for overvågning af patienterne for sådanne tegn.

CHMP konkluderede, at de evaluerede oplysninger om fluoxetin viste, at dette lægemiddel er effektivt hos børn og unge med moderate til svære depressive episoder. Benefit/risk-forholdet for fluoxetin til behandling af depression hos børn og unge i denne tilstand er vurderet som gunstigt.

Efter en gennemgang af samtlige oplysninger, der er fremlagt skriftligt og mundtligt af indehaveren af markedsføringstilladelsen, anbefalede CHMP godkendelse af ændringen af markedsføringstilladelsen. Produktresuméer, etikettering og indlægsseddel fremgår af bilaget.

BEGRUNDELSER FOR ÆNDRING AF PRODUKTRESUMÉER, ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDLER

Ud fra følgende betragtninger:

- CHMP behandlede den sag, der var blevet indbragt i henhold til artikel 6, stk. 12, i Kommissionens forordning (EF) nr. 1084/2003 for Prozac og tilknyttede navne (jf. bilag I).
- Der var i CHMP enighed om, at fluoxetin er effektivt til børn og unge over 8 år til indikationen moderate til svære depressive episoder med manglende respons på psykoterapi efter 4-6 seancer. Antidepressiv medikamentel behandling bør kun tilbydes børn eller unge med moderat til svær depression, når den kombineres med sideløbende psykoterapi.
- CHMP fandt, at de pågældende advarsler til læger og forældre om nødvendigheden af at overvåge patienterne for tegn vedrørende vækst, pubertal udvikling, fjendtlig og selvmordsrelateret adfærd bør skærpes i produktoplysningerne.
- Indehaveren af markedsføringstilladelsen forpligter sig til at udføre supplerende prækliniske forsøg til nærmere belysning af mekanismerne i påvirkningen af kønsmodningen, den testikulære toksicitet og den emotionelle adfærd, der er iagttaget i rotter, og på at drøfte eventuelle opfølgende foranstaltninger, som forsøgene måtte vise, der er behov for.
- CHMP fandt, at benefit/risk-forholdet var gunstigt for fluoxetin til behandling af moderate til svære depressive episoder hos børn og voksne i alderen 8 til 18 år.

anbefaler CHMP godkendelse af ændringen af markedsføringstilladelserne. Produktresuméer, etikettering og indlægssedler fremgår af bilag III. De særlige betingelser fremgår af bilag IV.

BILAG III
PRODUKTRESUME,
ETTIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

Bemærkning: Disse produktoplysninger er de samme som dem, der var vedlagt Kommissionens afgørelse af denne artikel 6-indbringelse vedrørende lægemidler indeholdende fluoxetin. Teksten havde gyldighed på daværende tidspunkt.

Efter Kommissionens afgørelse skal medlemsstaternes kompetente myndigheder ajourføre produktoplysningerne i overensstemmelse hermed. Disse produktoplysninger repræsenterer derfor ikke nødvendigvis den aktuelle tekst.

PRODUKTRESUME

1. LÆGEMIDLETS NAVN

SÆRNAVN® 20 mg hårde kapsler

<[Se bilag I - Udfyldes nationalt]>

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver kapsel indeholder 20 mg fluoxetin som fluoxetinhydrochlorid.

En liste over alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Kapsler, hårde.

<[Udfyldes nationalt]>

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Voksne:

Svære depressive episoder.

Obsessiv-kompulsiv sygdom (OCD).

Bulimia nervosa: SÆRNAVN® er indiceret som supplement til psykoterapi til reduktion af spiseanfald og tvangssopkastninger.

Børn og unge fra 8 år.

Moderat til svær depressiv episode, hvis depressionen ikke responderer på psykologisk behandling efter 4-6 sessioner. Antidepressiva bør kun tilbydes til et barn eller en ung person med moderat til svær depression i kombination med en samtidig psykologisk behandling (såsom kognitiv adfærdsterapi eller familierapi).

4.2 Dosering og indgivelsesmåde

Til oral administration

Svære depressive episoder:

Voksne og ældre: 20-60 mg dagligt. Det anbefales initialt at give 20 mg dagligt. På trods af den mulige forøgede risiko for bivirkninger ved højere doser kan en øgning af dosis overvejes efter 3 uger, hvis patienten ikke har responderet på initialdosis.

Ifølge konsensusrapport fra WHO bør behandling med antidepressiva fortsættes i mindst 6 måneder.

Obsessiv-kompulsiv sygdom (OCD):

Voksne og ældre: 20-60 mg dagligt. Det anbefales initialt at give 20 mg dagligt. På trods af den mulige forøgede risiko for bivirkninger ved højere doser kan en øgning af dosis overvejes efter 2 uger, hvis patienten ikke har responderet på initialdosis. Hvis der ikke observeres bedring inden for 10 uger, bør behandlingen med fluoxetin tages op til fornyet overvejelse. Hvis der er opnået god effekt, 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 udover 10 uger hos responderende patienter. Justering af dosis bør foretages på en individuel basis, således at patienten kan holdes på den laveste effektive dosis. Behovet for behandling bør periodisk revurderes. Nogle læger er fortalere for samtidig adfærdsterapi til patienter, der har responderet på medicinsk behandling.

Effekten ved behandling udover 24 uger er ikke på vist for OCD.

Bulimia nervosa:

Voksne og ældre: 60 mg dagligt. Effekten ved behandling udover 3 mdr. af bulimia nervosa er ikke påvist.

Voksne – Alle indikationer:

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

Fluoxetin kan administreres som en enkelt eller delt dosis med eller uden samtidig fødeindtagelse.

Ved seponering af behandlingen vil aktive stoffer forblive i kroppen i nogle uger. Dette bør tages i betragtning, ved påbegyndelse eller seponering af behandling. Hos de fleste patienter er det ikke nødvendigt at foretage en gradvis nedtrapning af dosis.

Kapslen og flydende doseringsformer er bioækvivalent.

Børn og unge fra 8 år (moderat til svær depressiv episode):

Behandling bør indsættes og monitoreres under overvågning af en specialist. Startdoseringsen er 10 mg/dag indgivet som 2,5 ml SÆRNAVN® oral opløsning. Der skal foretages nøje individuelle dosisjusteringer for at holde patienten på den laveste effektive dosis.

Efter én til to uger kan dosis øges til 20 mg/dag. Der er meget begrænset klinisk erfaring med daglige doser over 20 mg. Der foreligger kun begrænsede data for behandling i mere end 9 uger.

Børn med lav vægt:

På grund af højere plasmaniveauer hos børn med lav vægt kan den terapeutiske effekt muligvis opnås med lavere doser (se pkt. 5.2 Farmakokinetiske egenskaber).

I forbindelse med pædiatriske patienter, som responderer på behandlingen, skal behovet for fortsat behandling efter 6 måneder vurderes. Hvis der ikke opnås nogen klinisk gavnlig effekt inden for 9 uger, skal behandlingen genovervejes.

Ældre:

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

Hos patienter med leverfunktionsnedsættelse bør en lavere eller mindre hyppig dosis (f.eks. 20 mg hver 2. dag) overvejes (se pkt 5.2 Farmakokinetiske egenskaber). Tilsvarende overvejelser bør foretages ved samtidig medicinering med præparater med potentielle interaktioner med SÆRNAVN® (se pkt. 4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion).

Seponeringssymptomer set i forbindelse med afbrydelse af behandling med SÆRNAVN®: Pludselig afbrydelse af behandling bør undgås. Ved afbrydelse af behandlingen med SÆRNAVN® bør dosis reduceres gradvis over en periode på mindst en til to uger for at minimere risikoen for seponeringsreaktioner (se pkt. 4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen og pkt. 4.8 Bivirkninger). Ved forekomst af utålelige symptomer efter en nedsættelse af dosis eller ved

seponering kan det overvejes at vende tilbage til den tidligere ordinerede dosis. Derefter kan lægen fortsætte nedsættelse af dosis – denne gang i flere trin.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed overfor fluoxetin eller øvrige indholdsstoffer.

Monoaminoxidasehæmmere (MAO-hæmmere): Alvorlige og i nogle tilfælde fatale reaktioner er rapporteret for patienter, der indtager et SSRI-præparat i kombination med en MAO-hæmmer, samt for patienter, der for nylig har stoppet SSRI-behandling og påbegyndt behandling med en MAO-hæmmer. Behandling med fluoxetin bør først startes 2 uger efter seponering af en irreversibel MAO-hæmmer.

Nogle reaktioner mindede om serotonin syndrom (som kan ligne/diagnosticeres som neuroleptisk malignt syndrom). Cyproheptadin eller dantrolen vil eventuelt kunne afhjælpe patienter med sådanne reaktioner. Symptomer på interaktion med en MAO-hæmmer inkluderer hypertermi, rigiditet, myoklonus, autonom ustabilitet med mulige hurtige udsving i vitale tegn, ændring af mental tilstand i form af konfusion, irritabilitet og ekstrem agitation ledende til delirium og koma.

Fluoxetin er derfor kontraindiceret i kombination med en non-selektiv MAO-hæmmer. Behandling med en MAO-hæmmer bør ikke påbegyndes førend 5 uger efter seponering af fluoxetin. Ifald fluoxetin har været anvendt i længere tid og/eller i en høj dosis, bør et længere interval overvejes.

Kombinationen af fluoxetin og en reversibel MAO-hæmmer (f.eks. moclobemid) kan ikke anbefales. Behandling med fluoxetin kan påbegyndes dagen efter seponering af en reversibel MAO-hæmmer.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Anvendelse til børn og unge under 18 år:

Selvmondsrelateret adfærd (selvmordsforsøg og selvmordstanker) og fjendtlighed (fortrinsvis 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. SÆRNAVN® bør kun anvendes til behandling af børn og unge i alderen 8 til 18 år til behandling af moderate til svære depressive episoder og det skal ikke bruges til andre indikationer. Hvis det under hensyntagen til kliniske behov alligevel besluttet at behandle patienter i denne gruppe, bør disse overvåges omhyggeligt for selvmordssymptomer. Derudover mangler der langtidsdata om sikkerhed hos børn og unge med hensyn til vækst, modning og kognitiv og adfærdsmæssig udvikling (se pkt. 5.3).

I et 19-ugers klinisk forsøg blev der observeret mindsket højde- og vægtøgning hos børn og unge, der fik behandling med fluoxetin (se pkt. 4.8). Det er ikke blevet fastslået, om der er nogen effekt på opnåelse af normal voksenalder. Muligheden for forsinket pubertet kan ikke udelukkes (se pkt. 5.3 og 4.8). Vækst og pubertetsudvikling (højde, vægt og TANNER-stadie) bør derfor monitoreres under og efter behandling med fluoxetin. Hvis en af disse er forsinket, bør henvisning til en pædiater overvejes.

I kliniske pædiatriske forsøg blev der hyppigere rapporteret mani og hypomani (se pkt. 4.8). Derfor anbefales regelmæssig monitorering for symptomer på mani/hypomani. Fluoxetin bør seponeres, hvis en patient går ind i en manisk fase.

Det er vigtigt, at de ordinerende læger omhyggeligt drøfter risici og fordele ved behandlingen med barnet/den unge og/eller dennes forældre.

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.

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.

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.

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 dagligt i 2 måneder observeredes ingen forskel i plasmakoncentrationerne af fluoxetin og norfluoxetin hos patienter med alvorlig dialysekrævende nyresvigt (GFR < 10 ml/min) i forhold til kontrolgruppen med normal nyrefunktion.

Hjertesygdomme: I et dobbeltblindt klinisk forsøg, hvor 312 patienter fik fluoxetin, observeredes ved EKG ingen ledningsforstyrrelser resulterende i grenblok. Da kliniske erfaringer i forbindelse med akutte hjertesygdomme er begrænsede tilrådes det at udvise forsigtighed.

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

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 eller orale antidiabetika, når behandling med fluoxetin påbegyndes eller seponeres.

Selv mord/selv mordstanker: Depression er forbundet med en øget risiko for selvmordstanker. For antidepressiva gælder generelt, at der kan gå nogle uger før patienten opnår en bedring. Patienten bør derfor nøje monitoreres i denne periode. Risikoen for selvmordsforsøg er forbundet med depression og denne risiko kan vedblive, indtil betydelig bedring indtræder. De generelle kliniske erfaringer for al form for behandling af depression er, at risikoen for selvmordsforsøg kan øges i de tidlige stadier af bedringen.

Andre psykiatriske tilstande, hvor SÆRNAVN® ordineres, kan også være forbundet med en øget risiko for selvmordsrelaterede hændelser. Desuden kan disse tilstande have komorbiditet med MDD (major depressive disorder). De samme forholdsregler, der træffes ved behandling af patienter med MDD (major depressive disorder), skal derfor også træffes ved behandling af patienter med andre psykiatriske lidelser.

Patienter med en anamnese med selvmordsrelaterede hændelser, de patienter, der udviser en markant grad af selvmordsforestillinger inden påbegyndelse af behandling, er kendt for at have større risiko for selvmordstanker eller selvmordsforsøg og bør monitoreres nøje under behandlingen. Derudover er der muligvis øget risiko for selvmordsadfærd hos unge voksne.

Patienterne (og disses plejepersonale) skal advares om behovet for monitorering for opståen af sådanne hændelser og opfordres til omgående at søge medicinsk rådgivning, hvis disse symptomer viser sig.

Akathisi/psykomotorisk uro: Brug af fluoxetin har været forbundet med udvikling af akathisi karakteriseret ved en subjektivt ubehagelig eller foruroligende rastløshed og behov for bevæge sig hyppigt, ledsaget af en manglende evne til at sidde eller stå stille. Der er størst sandsynlighed for, at dette opstår inden for de første uger af behandlingen. Hos patienter, som udvikler disse symptomer, kan det være skadeligt at øge dosen.

Seponeringssymptomer set i forbindelse med afbrydelse af behandling med SSRI: Seponeringssymptomer ved afbrydelse af behandlingen er almindelige, særligt hvis afbrydelsen er brat (se afsnit 4.8 Bivirkninger). I kliniske forsøg opstod der utilsigtede hændelser efter afbrydelse af behandlingen hos ca. 60% af patienterne i både fluoxetin- og placebogrupperne. Af disse utilsigtede hændelser var 17% i fluoxetin-gruppen og 12% i placebogruppen af alvorlig karakter.

Risikoen for abstinenssymptomer kan afhænge af flere faktorer, herunder behandlingsvarighed og -dosering og hyppigheden af dosisreduktion. De mest hyppigt rapporterede reaktioner er svimmelhed, sensibilitetsforstyrrelser (herunder paræstesi), søvnforstyrrelser (herunder søvnløshed og intense drømme), asteni, agitation eller angst, kvalme og/eller opkastning, rysten og hovedpine er de mest hyppigt rapporterede reaktioner. Generelt er disse symptomer milde til moderate, men hos nogle patienter kan de være alvorlige i intensitet. De opstår som regel inden for de første par dage efter afbrydelse af behandlingen. Generelt er disse symptomer selvbegrænsende og forsvinder som regel inden for 2 uger, selvom de hos nogle personer kan være langvarige (2-3 måneder eller mere). Det tilrådes derfor, at SÆRNAVN® ved afbrydelse af behandlingen nedtrappes gradvist over en periode på mindst én til to uger, alt efter patientens behov (se Seponeringssymptomer set i forbindelse med afbrydelse af behandling med SÆRNAVN®, afsnit 4.2 Dosering og indgivelsesmåde).

Blødning: Der har i forbindelse med SSRI-præparater været rapporter om kutane blødningsabnormaliteter såsom ekkymose og purpura. Ekkymose er rapporteret som en usædvanlig 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 effekt på trombocyt-funktionen (f.eks. atypiske antipsykotika som clozapin, phenothiazin, de fleste tricykliske antidepressiva, acetylsalicylsyre, NSAID'er) eller andre præparater, der kan øge blødningsrisikoen. Desuden tilrådes forsigtighed hos patienter, der tidligere har haft blødningsforstyrrelser.

Elektrokonvulsiv terapi (ECT): Der opfordres til forsigtighed, da der i sjældne tilfælde er observeret forlængede krampeanfald hos patienter i samtidig behandling med fluoxetin og ECT.

Perikum: En forøget serotonerg effekt såsom serotonin syndrom kan forekomme ved samtidig brug af et SSRI-præparat og præparater indeholdende perikum (*Hypericum perforatum*).

Udvikling af serotonin syndrom eller malignt neuroleptikas syndrom-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. Da disse syndromer (karakteriseret ved en samling af symptomer såsom hypertermi, rigiditet, myoklonus, autonom ustabilitet med mulige hurtige udsving i vitale tegn, ændring af mental tilstand i form af konfusion, irritabilitet og ekstrem agitation ledende til delirium og koma) kan resultere i potentielt livstruende tilstande skal behandling med fluoxetin seponeres og symptomatisk behandling igangsættes.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Interaktionsundersøgelser er kun udført hos voksne.

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

Monoaminoxidasehæmmere (MAO-hæmmere): (se pkt. 4.3 Kontraindikationer).

Kombinationer, der frarådes: MAO-A-hæmmere (se pkt. 4.3 Kontraindikationer).

Kombinationer, der kræver forsigtighed: MAO-B-hæmmere (selegilin). På grund af risikoen for serotonin syndrom anbefales klinisk monitorering.

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

Præparater med serotonerg virkning: Samtidig brug af præparater med serotonerg virkning (f.eks. tramadol, triptaner) kan øge risikoen for serotonin syndrom. Samtidig brug af triptaner medfører desuden risiko for koronar vasokonstriktion og hypertension.

Lithium og tryptophan: Da der har været rapporter om serotonin syndrom, når et SSRI-præparat har været givet sammen med lithium eller tryptophan, bør der ved samtidig brug af fluoxetin og disse præparater udvises forsigtighed. Når fluoxetin tages i kombination med lithium er tættere og mere hyppig klinisk monitorering påkrævet.

Cytochrom P450IID6: Ligesom for de tricykliske antidepressiva og andre SSRI-præparater involverer metabolismen af fluoxetin det hepatiske cytochrom P450IID6-system. Samtidig behandling med præparater, der også metaboliseres via dette enzym-system vil kunne medføre interaktioner. Samtidig behandling med andre lægemidler, der hovedsageligt metaboliseres via cytochrom P450IID6-systemet, og som har et relativt lille terapeutisk indeks (såsom flecainid, encainid, carbamazepin og tricykliske antidepressiva), bør derfor indledes i eller justeres til den lave ende af dosisintervallet. Dette gælder også for patienter, der har taget fluoxetin inden for de sidste 5 uger.

Orale antikoagulantia: Der er ved samtidig administration af fluoxetin og orale antikoagulantia i sjældne tilfælde observeret en ændret antikoagulerende effekt (laboratorieværdier og/eller kliniske tegn og symptomer) med øget blødning, dog uden et ensartet mønster. Patienter, der behandles med warfarin, bør overvåges nøje ved initiering eller seponering af fluoxetin. (Se *Blødning* under pkt. 4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen).

Elektrokonvulsiv terapi (ECT): Der opfordres til forsigtighed, da der i sjældne tilfælde er observeret forlængede krampeanfald hos patienter i samtidig behandling med fluoxetin og ECT.

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

Perikum: Som ved andre SSRI-præparater kan der forekomme farmakodynamiske interaktioner mellem fluoxetin og perikum (*Hypericum perforatum*), der kan medføre en øgning af bivirkningerne.

4.6 Graviditet og amning

Graviditet: Data om fluoxetin fra et stort antal graviditeter indikerer ingen teratogen effekt. Fluoxetin skal anvendes med forsigtighed under graviditet, specielt sent i graviditeten eller lige op til fødslen, da følgende bivirkninger er rapporteret for nyfødte: irritabilitet, tremor, hypotoni, vedvarende gråd, problemer med at sutte samt søvnproblemer. Disse symptomer kan indikere enten serotonerg effekt 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).

Amning: Fluoxetin og 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.

4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Fluoxetin har hos raske forsøgspersoner vist ikke at have psykomotorisk effekt. 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

Bivirkninger vil kunne formindskes i intensitet og hyppighed ved fortsat behandling og bør generelt ikke lede til et ophør med behandlingen.

Fælles for alle SSRI-præparater er observeret følgende bivirkninger:

Generelt: Overfølsomhed (f.eks. puritis, udslæt, urticaria, anafylaktiske reaktioner, vasculitis, serumsygdом-lignende reaktioner, angioødem) (se pkt. 4.3 Kontraindikationer samt pkt. 4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen), kulderystelser, serotonin syndrom, fotosensitivitet samt meget sjældent toksisk epidermal nekrolyse (Lyell syndrom).

Fordøjelsessystem: Gastrointestinale symptomer (f.eks. diarré, kvalme, opkastning, dyspepsi, dysfagi, smagsforvrængning), mundtørhed. Sjældne tilfælde af abnorme leverfunktionsundersøgelser. Meget sjældne tilfælde af idiosynkratisk hepatitis.

Nervesystem: Hovedpine, søvnforstyrrelser (f.eks. abnorme drømme, søvnløshed), svimmelhed, appetitløshed, træthed (f.eks. søvnighed, døsigthed), eufori, forbigående bevægelsesforstyrrelser (f.eks. muskeltrækninger, ataksi, tremor, myoklonus), krampeanfald samt psykomotorisk rastløshed. Hallucinationer, manisk reaktion, konfusion, agitation, angst og relaterede symptomer (f.eks. nervøsitet), koncentrationsbesvær og tankeforstyrrelser (f.eks. depersonalisering), panikanfald (disse symptomer kan skyldes den bagvedliggende sygdom), meget sjældent serotonin syndrom.

Urogenitalsystem: Vandladningsbesvær, vandladningsfrekvens.

Forplantningssystem: Seksuel dysfunktion (forsinket eller udeblevet ejakulation og orgasme), priapisme, hypergalaktia.

Diverse: Hårtab, gaben, synsforstyrrelser (f.eks. sløret syn, mydriasis), svedtendens, vasodilatation, ledsmerter, muskelsmerter, postural hypotension, ekkymose. Andre blødningsmanifestationer (f.eks. gynækologiske, gastrointestinale samt andre kutane eller mukøse blødninger) er rapporteret som værende sjældne (se *Blødning* under pkt. 4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen).

Hyponatriæmi: Sjældne tilfælde af hyponatriæmi (enkelte med serum natrium under 110 mmol/l) er observeret. Disse var reversible ved seponering af fluoxetin. Visse tilfælde havde formodentlig baggrund i utilstrækkelig sekretion af ADH. Størstedelen af tilfældene var relateret til ældre patienter, patienter i samtidig behandling med diuretika, eller som på anden måde havde væsketab.

Respirationssystemet: Pharyngitis, dyspnø. Lungesyntomer (inklusive forskellige histopatologiske inflammatoriske processer og/eller fibrosis) er rapporteret som sjældne. Dyspnø kan være det eneste forudgående symptom.

Seponeringssymptomer set i forbindelse med afbrydelse af behandling med fluoxetin: Seponering af fluoxetin medfører ofte abstinenssymptomer. De mest hyppigt rapporterede reaktioner er svimmelhed, sensibilitetsforstyrrelser (herunder paræstesi), søvnforstyrrelser (herunder søvnløshed og intense drømme), asteni, agitation eller angst, kvalme og/eller opkastning, rysten og hovedpine er de mest hyppigt rapporterede reaktioner. Generelt er disse hændelser milde til moderate og er selvbegrænsende, men hos nogle patienter kan de være alvorlige og/eller langvarige (se pkt. 4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen). Når behandling med SÆRNAVN® ikke længere er nødvendig, tilrådes det derfor at seponere behandlingen ved gradvis nedtrapning af dosen (se pkt. 4.2 Dosering og indgivelsesmåde og pkt. 4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen).

Børn og unge (se pkt. 4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen):

I pædiatriske kliniske forsøg blev der hyppigere observeret selvmordsrelateret adfærd (selvmordsforsøg og selvmordstanker) og fjendtlighed blandt børn og unge, som fik behandling med fluoxetin, sammenlignet med placebogruppen.

Sikkerheden i forbindelse med fluoxetin er ikke blevet systematisk undersøgt ved kronisk behandling på mere end 19 uger.

I kliniske pædiatriske forsøg blev der hyppigt rapporteret maniske reaktioner, herunder mani og hypomani (2,6% af de fluoxetin-behandlede patienter vs. 0% i kontrolgruppen, som fik placebo), hvilket i de fleste tilfælde medførte seponering af behandlingen. Disse patienter havde ikke tidligere haft episoder med hypomani/mani.

Efter 19 ugers behandling havde de pædiatriske patienter, som fik behandling med fluoxetin i et klinisk forsøg, en gennemsnitlig mindre højdeøgning på 1,1 cm ($p=0,004$) og en gennemsnitlig mindre vægtøgning på 1,1 kg ($p=0,008$) end de patienter, som fik placebobehandling. I klinisk praksis er der desuden rapporteret isolerede tilfælde af forsinket vækst.

I klinisk pædiatrisk praksis er der rapporteret isolerede tilfælde af utilsigtede hændelser, der potentielt kunne indikere forsinket seksuel udvikling eller seksuel dysfunktion. (se også afsnit 5.3)

I kliniske pædiatriske forsøg var fluoxetin forbundet med en formindskelse af niveauer af alkalisk fosfatase.

4.9 Overdosering

Tilfælde af overdosering med fluoxetin alene har sædvanligvis et mildt forløb. Symptomerne ved overdosering har inkluderet kvalme, opkastning, kramper, kredsløbsforstyrrelser rangerende fra asymptomatiske arytmier til hjertestop, pulmonal dysfunktion samt ændret CNS-status rangerende fra irritation til koma. Dødsfald som følge af overdosering med fluoxetin alene har været yderst sjældne. Det anbefales at monitorere hjertefunktion og andre vitale funktioner samt at yde generel symptomatisk behandling. Der kendes ingen specifik antidot.

Tvungen diurese, dialyse, hæmoperfusion og udskiftningstransfusion vil formodentlig ikke have effekt. 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.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Selektive serotoningenoptagshæmmere, ATC-kode: N06A B 03

Fluoxetin hæmmer specifikt genoptagelsen af serotonin, hvilket regnes for at være virkningsmekanismen. Fluoxetin har næsten ingen affinitet til andre receptorer, såsom α_1 -, α_2 - og β -adrenerge, serotonerge, dopaminerge, H_1 -, muskarine og GABA-receptorer.

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

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

Bulimia nervosa: I forsøg af kort varighed (< 16 uger) hos ambulante patienter, der opfylder DSM-III-R-kriteriet for bulimia nervosa, er det vist, at 60 mg fluoxetin dagligt er signifikant mere effektivt end placebo til reduktion af spiseanfald og tvangsoptagninger. For langtids-effekten kunne der ikke drages konklusioner.

To placebo-kontrollerede forsøg er udført med patienter, der opfylder DSM-IV-kriteriet for præmenstruel dysforisk lidelse (PMDD). Patienterne blev inkluderet i forsøgene, 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 forsøgene. I det første forsøg anvendtes en kontinuerlig dosis på 20 mg dagligt i 6 cykli. Her observeredes en forbedring i de primære effektmål (irritabilitet, angst og dysfori). I det andet forsøg anvendtes en intermitterende luteralfase-dosering (20 mg dagligt 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 forsøg dog ikke drages endelige konklusioner om effekt og behandlingsslængde.

Episoder med svær depression (børn og unge): Der er foretaget kliniske placebosammenligningsforsøg med børn og unge fra 8 år. Ved en dosis på 20 mg har SÆRNAVN® vist sig signifikant mere effektivt end placebo i to centrale korttidsforsøg – målt ud fra reduktionen i samlet score på CDRS-R-skalaen (Childhood Depression Rating Scale-Revised) og CGI-I-scoren (Clinical Global Impression of Improvement). I begge forsøg opfyldte patienterne kriterierne for ~~vedvarende~~ moderat til svær MDD (DSM-III eller DSM-IV) ved tre forskellige evalueringer af praktiserende børnepsykiatere. Fluoxetins effekt i kliniske forsøg kan muligvis afhænge af inklusion af en selektiv patientpopulation (en der ikke har haft spontan helbredelse inden for en periode på 3-5 uger, og hvis depression varede ved trods væsentlig opmærksomhed). Generelt var der kun beskedne beviser på fluoxetins effekt.

Responsraterne (defineret ud fra en 30%-mindskning i CDRS-R-scoren) viste en statistisk signifikant forskel i det ene af de to centrale forsøg (58% for fluoxetin mod 32% for placebo, $P=0,013$ og 65% for fluoxetin mod 54% for placebo, $P=0,093$). I disse to forsøg var de gennemsnitlige absolutte ændring i CDRS-R fra basis til endepunktet 20 for fluoxetin mod 11 for placebo, $P=0,002$ og 22 for fluoxetin mod 15 for placebo, $P<0,001$.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption: Fluoxetin absorberes godt efter oral administration. Fødeindtagelse har ingen indflydelse på biotilgængeligheden.

Fordeling: Proteinbindingsgraden er ca. 95%. 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.

Metabolisme: 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 cytochrom P450IID6-systemet. Fluoxetin metaboliseres primært i leveren til den aktive metabolit norfluoxetin (demethylfluoxetin) via demethylering.

Udskillelse: 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.

Risikopatienter:

- **Ældre:** Farmakokinetiske parametre er ikke ændret hos raske ældre i forhold til yngre personer.
- **Børn og unge:** Den gennemsnitlige koncentration af fluoxetin hos børn er ca. 2 gange større end den, der ses hos voksne, og den gennemsnitlige koncentration af norfluoxetin er 1,5 gange højere. Steady state-plasmakoncentrationerne afhænger af kropsvægt og er højere hos børn med lav vægt (se pkt. 4.2 Dosering og indgivelsesmåde). Hos voksne akkumuleres fluoxetin og norfluoxetin i høj grad efter gentagne orale indgivelser – steady state-koncentrationerne blev opnået inden for 3 til 4 ugers daglig indgivelse.
- **Leverinsufficiens:** I tilfælde af leverinsufficiens (alkoholinduceret cirrhose) 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 eller forringelse af fertiliteten med fluoxetin i *in vitro* undersøgelser eller i dyreforsøg.

I et toksikologiforsøg med unge CD-rotter resulterede indgift af fluoxetinhydrochlorid 30 mg/kg/dag i den postnatale periode fra dag 21 til 90 i en irreversibel degeneration og nekrose af testiklerne, epitelcelle-vakuolisering af bitestiklerne, umodenhed og inaktivitet i forplantningsorganerne hos hunmus samt mindsket yngleevne. Forsinkelser i kønsmodenhed forekom hos hanmus (10 og 30 mg/kg/dag) og hunmus (30 mg/kg/dag). Signifikansen af disse resultater i forhold til mennesker kendes ikke. Rotter, som fik indgivet 30 mg/kg, havde også mindskede femurlængder sammenlignet med kontrollerne og degeneration af skeletmuskel, nekrose og regeneration. Ved 10 mg/kg/dag var de opnåede plasmaniveauer i forsøgsdyr ca. 0,8 til 8,8 gange større (fluoxetin) og 3,6 til 23,2 gange større (norfluoxetin) end dem, der normalt observeres hos pædiatriske patienter. Ved 3 mg/kg/dag var de opnåede plasmaniveauer i forsøgsdyr ca. 0,04 til 0,5 gange større (fluoxetin) og 0,3 til 2,1 gange større (norfluoxetin) end dem, der normalt observeres hos pædiatriske patienter.

Et forsøg med unge mus har indikeret, at hæmning af serotonintransporteren forhindrer tilvækst i dannelsen af knoglevæv. Denne opdagelse understøttes tilsyneladende af de kliniske resultater. Det er endnu ikke blevet fastslået, om denne effekt er reversibel.

Et andet forsøg med unge mus (behandlet på de postnatale dage 4 til 21) viste, at hæmning af serotonintransporteren havde langvarige virkninger på musenes adfærd. Der foreligger ingen oplysninger om, hvorvidt denne effekt var reversibel. Det er endnu ikke blevet fastslået, om disse resultater har klinisk relevans.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjælpestoffer

Stivelse
Dimeticon

Kapsel:
Patent Blue V (E131)
Jernoxid, gul (E172)
Titandioxid (E171)
Gelatine

Blæk anvendt til mærkning af kapslen:

Formulering 1:
Shellac
Propylenglycol
Ammoniumhydroxid
Jernoxid, sort (E172)

Formulering 2:
Shellac
Soya lecithin
Antifoam DC 1510
Jernoxid, sort (E172)

6.2 Uforlideligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

3 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Må ikke opbevares over 25°C

6.5 Emballage (art og indhold)

<[Udfyldes nationalt]>

<Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.>

6.6 Særlige forholdsregler ved bortskaffelse og anden håndtering af produktet

Ingen særlige forholdsregler.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

<[Se bilag I – Udfyldes nationalt]>

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

<[Udfyldes nationalt]>

9. DATO FOR FØRSTE TILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

<[Udfyldes nationalt]>

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

<[Udfyldes nationalt]>

1. LÆGEMIDLETS NAVN

SÆRNAVN® 20 mg pr. 5 ml oral opløsning
<[Se bilag I - Udfyldes nationalt]>

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver 5 ml oral opløsning indeholder 20 mg fluoxetin som fluoxetinhydrochlorid.

En liste over alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Oral opløsning

<[Udfyldes nationalt]>

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Voksne:

Svære depressive episoder.

Obsessiv-kompulsiv sygdom (OCD).

Bulimia nervosa: SÆRNAVN® er indiceret som supplement til psykoterapi til reduktion af spiseanfald og tvangspokastninger.

Børn og unge fra 8 år.

Moderat til svær depressiv episode, hvis depressionen ikke responderer på psykologisk behandling efter 4-6 sessioner. Antidepressiva bør kun tilbydes til et barn eller en ung person med moderat til svær depression i kombination med en samtidig psykologisk behandling (såsom kognitiv adfærdsterapi eller familierapi).

4.2 Dosering og indgivelsesmåde

Til oral administration

Svære depressive episoder:

Voksne og ældre: 20-60 mg dagligt. Det anbefales initialt at give 20 mg dagligt. På trods af den mulige forøgede risiko for bivirkninger ved højere doser kan en øgning af dosis overvejes efter 3 uger, hvis patienten ikke har responderet på initialdosis.

Ifølge konsensusrapport fra WHO bør behandling med antidepressiva fortsættes i mindst 6 måneder.

Obsessiv-kompulsiv sygdom (OCD):

Voksne og ældre: 20-60 mg dagligt. Det anbefales initialt at give 20 mg dagligt. På trods af den mulige forøgede risiko for bivirkninger ved højere doser kan en øgning af dosis overvejes efter 2 uger, hvis patienten ikke har responderet på initialdosis. Hvis der ikke observeres bedring inden for 10 uger, bør behandlingen med fluoxetin tages op til fornyet overvejelse. Hvis der er opnået god effekt, 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 udover 10 uger hos responderende patienter. Justering af dosis bør foretages på en individuel basis, således at patienten kan holdes på den laveste effektive dosis. Behovet for behandling bør periodisk revurderes. Nogle læger er fortalere for samtidig adfærdsterapi til patienter, der har responderet på medicinsk behandling.

Effekten ved behandling udover 24 uger er ikke på vist for OCD.

Bulimia nervosa:

Voksne og ældre: 60 mg dagligt. Effekten ved behandling udover 3 mdr. af bulimia nervosa er ikke påvist.

Voksne – Alle indikationer:

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

Fluoxetin kan administreres som en enkelt eller delt dosis med eller uden samtidig fødeindtagelse.

Ved seponering af behandlingen vil aktive stoffer forblive i kroppen i nogle uger. Dette bør tages i betragtning, ved påbegyndelse eller seponering af behandling. Hos de fleste patienter er det ikke nødvendigt at foretage en gradvis nedtrapning af dosis.

Kapslen og flydende doseringsformer er bioækvivalent.

Børn og unge fra 8 år (moderat til svær depressiv episode):

Behandling bør indsættes og monitoreres under overvågning af en specialist. Startdoseringsen er 10 mg/dag indgivet som 2,5 ml SÆRNAVN® oral opløsning. Der skal foretages nøje individuelle dosisjusteringer for at holde patienten på den laveste effektive dosis.

Efter én til to uger kan dosis øges til 20 mg/dag. Der er meget begrænset klinisk erfaring med daglige doser over 20 mg. Der foreligger kun begrænsede data for behandling i mere end 9 uger.

Børn med lav vægt:

På grund af højere plasmaniveauer hos børn med lav vægt kan den terapeutiske effekt muligvis opnås med lavere doser (se pkt. 5.2 Farmakokinetiske egenskaber).

I forbindelse med pædiatriske patienter, som responderer på behandlingen, skal behovet for fortsat behandling efter 6 måneder vurderes. Hvis der ikke opnås nogen klinisk gavnlig effekt inden for 9 uger, skal behandlingen genovervejes.

Ældre:

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

Hos patienter med leverfunktionsnedsættelse bør en lavere eller mindre hyppig dosis (f.eks. 20 mg hver 2. dag) overvejes (se pkt 5.2 Farmakokinetiske egenskaber). Tilsvarende overvejelser bør foretages ved samtidig medicinering med præparater med potentielle interaktioner med SÆRNAVN® (se pkt. 4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion).

Seponeringssymptomer set i forbindelse med afbrydelse af behandling med SÆRNAVN®: Pludselig afbrydelse af behandling bør undgås. Ved afbrydelse af behandlingen med SÆRNAVN® bør dosis reduceres gradvis over en periode på mindst en til to uger for at minimere risikoen for seponeringsreaktioner (se pkt. 4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen og pkt. 4.8 Bivirkninger). Ved forekomst af utålelige symptomer efter en nedsættelse af dosis eller ved seponering kan det overvejes at vende tilbage til den tidligere ordinerede dosis. Derefter kan lægen fortsætte nedsættelse af dosis – denne gang i flere trin.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed overfor fluoxetin eller øvrige indholdsstoffer.

Monoaminoxidasehæmmere (MAO-hæmmere): Alvorlige og i nogle tilfælde fatale reaktioner er rapporteret for patienter, der indtager et SSRI-præparat i kombination med en MAO-hæmmer, samt for patienter, der for nylig har stoppet SSRI-behandling og påbegyndt behandling med en MAO-hæmmer. Behandling med fluoxetin bør først startes 2 uger efter seponering af en irreversibel MAO-hæmmer.

Nogle reaktioner mindede om serotonin syndrom (som kan ligne/diagnosticeres som neuroleptisk malignt syndrom). Cyproheptadin eller dantrolen vil eventuelt kunne afhjælpe patienter med sådanne reaktioner. Symptomer på interaktion med en MAO-hæmmer inkluderer hypertermi, rigiditet, myoklonus, autonom ustabilitet med mulige hurtige udsving i vitale tegn, ændring af mental tilstand i form af konfusion, irritabilitet og ekstrem agitation ledende til delirium og koma.

Fluoxetin er derfor kontraindiceret i kombination med en non-selektiv MAO-hæmmer. Behandling med en MAO-hæmmer bør ikke påbegyndes før 5 uger efter seponering af fluoxetin. Ifald fluoxetin har været anvendt i længere tid og/eller i en høj dosis, bør et længere interval overvejes.

Kombinationen af fluoxetin og en reversibel MAO-hæmmer (f.eks. moclobemid) kan ikke anbefales. Behandling med fluoxetin kan påbegyndes dagen efter seponering af en reversibel MAO-hæmmer.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Anvendelse til børn og unge under 18 år:

Selvmondsrelateret adfærd (selvmordsforsøg og selvmordstanker) og fjendtlighed (fortrinsvis 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. SÆRNAVN® bør kun anvendes til behandling af børn og unge i alderen 8 til 18 år til behandling af moderate til svære depressive episoder og det skal ikke bruges til andre indikationer. Hvis det under hensyntagen til kliniske behov alligevel besluttet at behandle patienter i denne gruppe, bør disse overvåges omhyggeligt for selvmordssymptomer. Derudover mangler der langtidsdata om sikkerhed hos børn og unge med hensyn til vækst, modning og kognitiv og adfærdsmæssig udvikling (se pkt. 5.3).

I et 19-ugers klinisk forsøg blev der observeret mindsket højde- og vægtøgning hos børn og unge, der fik behandling med fluoxetin (se pkt. 4.8). Det er ikke blevet fastslået, om der er nogen effekt på opnåelse af normal voksenalder. Muligheden for forsinket pubertet kan ikke udelukkes (se pkt. 5.3 og 4.8). Vækst og pubertetsudvikling (højde, vægt og TANNER-stadie) bør derfor monitoreres under og efter behandling med fluoxetin. Hvis en af disse er forsinket, bør henvisning til en pædiater overvejes.

I kliniske pædiatriske forsøg blev der hyppigere rapporteret mani og hypomani (se pkt. 4.8). Derfor anbefales regelmæssig monitorering for symptomer på mani/hypomani. Fluoxetin bør seponeres, hvis en patient går ind i en manisk fase.

Det er vigtigt, at de ordinerende læger omhyggeligt drøfter risici og fordele ved behandlingen med barnet/den unge og/eller dennes forældre.

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.

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.

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.

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 dagligt i 2 måneder observeredes ingen forskel i plasmakoncentrationerne af fluoxetin og norfluoxetin hos patienter med alvorlig dialysekrævende nyresvigt (GFR < 10 ml/min) i forhold til kontrolgruppen med normal nyrefunktion.

Hjertesygdomme: I et dobbeltblindt klinisk forsøg, hvor 312 patienter fik fluoxetin, observeredes ved EKG ingen ledningsforstyrrelser resulterende i grenblok. Da kliniske erfaringer i forbindelse med akutte hjertesygdomme er begrænsede tilrådes det at udvise forsigtighed.

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

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 eller orale antidiabetika, når behandling med fluoxetin påbegyndes eller seponeres.

Selv mord/selv mordstanker: Depression er forbundet med en øget risiko for selvmordstanker. For antidepressiva gælder generelt, at der kan gå nogle uger før patienten opnår en bedring. Patienten bør derfor nøje monitoreres i denne periode. Risikoen for selvmordsforsøg er forbundet med depression og denne risiko kan vedblive, indtil betydelig bedring indtræder. De generelle kliniske erfaringer for al form for behandling af depression er, at risikoen for selvmordsforsøg kan øges i de tidlige stadier af bedringen.

Andre psykiatriske tilstande, hvor SÆRNAVN® ordineres, kan også være forbundet med en øget risiko for selvmordsrelaterede hændelser. Desuden kan disse tilstande have komorbiditet med MDD (major depressive disorder). De samme forholdsregler, der træffes ved behandling af patienter med MDD (major depressive disorder), skal derfor også træffes ved behandling af patienter med andre psykiatriske lidelser.

Patienter med en anamnese med selvmordsrelaterede hændelser, de patienter, der udviser en markant grad af selvmordsforestillinger inden påbegyndelse af behandling, er kendt for at have større risiko for selvmordstanker eller selvmordsforsøg og bør monitoreres nøje under behandlingen. Derudover er der muligvis øget risiko for selvmordsadfærd hos unge voksne.

Patienterne (og disses plejepersonale) skal advares om behovet for monitorering for opståen af sådanne hændelser og opfordres til omgående at søge medicinsk rådgivning, hvis disse symptomer viser sig.

Akathisi/psykomotorisk uro: Brug af fluoxetin har været forbundet med udvikling af akathisi karakteriseret ved en subjektivt ubehagelig eller foruroligende rastløshed og behov for bevæge sig hyppigt, ledsaget af en manglende evne til at sidde eller stå stille. Der er størst sandsynlighed for, at dette opstår inden for de første uger af behandlingen. Hos patienter, som udvikler disse symptomer, kan det være skadeligt at øge dosen.

Seponeringssymptomer set i forbindelse med afbrydelse af behandling med SSRI:

Seponeringssymptomer ved afbrydelse af behandlingen er almindelige, særligt hvis afbrydelsen er brat (se afsnit 4.8 Bivirkninger). I kliniske forsøg opstod der utilsigtede hændelser efter afbrydelse af

behandlingen hos ca. 60% af patienterne i både fluoxetin- og placebo-grupperne. Af disse utilsigtede hændelser var 17% i fluoxetin-gruppen og 12% i placebo-gruppen af alvorlig karakter.

Risikoen for abstinenssymptomer kan afhænge af flere faktorer, herunder behandlingsvarighed og -dosering og hyppigheden af dosisreduktion. De mest hyppigt rapporterede reaktioner er svimmelhed, sensibilitetsforstyrrelser (herunder paræstesi), søvnforstyrrelser (herunder søvnløshed og intense drømme), asteni, agitation eller angst, kvalme og/eller opkastning, rysten og hovedpine er de mest hyppigt rapporterede reaktioner. Generelt er disse symptomer milde til moderate, men hos nogle patienter kan de være alvorlige i intensitet. De opstår som regel inden for de første par dage efter afbrydelse af behandlingen. Generelt er disse symptomer selvbegrænsende og forsvinder som regel inden for 2 uger, selvom de hos nogle personer kan være langvarige (2-3 måneder eller mere). Det tilrådes derfor, at SÆRNAVN® ved afbrydelse af behandlingen nedtrappes gradvist over en periode på mindst én til to uger, alt efter patientens behov (se Seponeringssymptomer set i forbindelse med afbrydelse af behandling med SÆRNAVN®, afsnit 4.2 Dosering og indgivelsesmåde).

Blødning: Der har i forbindelse med SSRI-præparater været rapporter om kutane blødningsabnormaliteter såsom ekkymose og purpura. Ekkymose er rapporteret som en usædvanlig 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 effekt på trombocyt-funktionen (f.eks. atypiske antipsykotika som clozapin, phenothiazin, de fleste tricykliske antidepressiva, acetylsalicylsyre, NSAID'er) eller andre præparater, der kan øge blødningsrisikoen. Desuden tilrådes forsigtighed hos patienter, der tidligere har haft blødningsforstyrrelser.

Elektrokonvulsiv terapi (ECT): Der opfordres til forsigtighed, da der i sjældne tilfælde er observeret forlængede krampeanfald hos patienter i samtidig behandling med fluoxetin og ECT.

Perikum: En forøget serotonerg effekt såsom serotonin syndrom kan forekomme ved samtidig brug af et SSRI-præparat og præparater indeholdende perikum (*Hypericum perforatum*).

Udvikling af serotonin syndrom 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. Da disse syndromer (karakteriseret ved en samling af symptomer såsom hypertermi, rigiditet, myoklonus, autonom ustabilitet med mulige hurtige udsving i vitale tegn, ændring af mental tilstand i form af konfusion, irritabilitet og ekstrem agitation ledende til delirium og koma) kan resultere i potentielt livstruende tilstande skal behandling med fluoxetin seponeres og symptomatisk behandling igangsættes.

SÆRNAVN® oral opløsning indeholder saccharose: Patienter med sjældne, arvelige problemer med fruktose intolerance, glucosegalactose malabsorption eller sucrase-isomaltase insufficiens bør ikke tage dette lægemiddel.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Interaktionsundersøgelser er kun udført hos voksne.

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

Monoaminoxidasehæmmere (MAO-hæmmere): (se pkt. 4.3 Kontraindikationer).

Kombinationer, der frarådes: MAO-A-hæmmere (se pkt. 4.3 Kontraindikationer).

Kombinationer, der kræver forsigtighed: MAO-B-hæmmere (selegilin). På grund af risikoen for serotonin syndrom anbefales klinisk monitorering.

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

Præparater med serotonerg virkning: Samtidig brug af præparater med serotonerg virkning (f.eks. tramadol, triptaner) kan øge risikoen for serotonin syndrom. Samtidig brug af triptaner medfører desuden risiko for koronar vasokonstriktion og hypertension.

Lithium og tryptophan: Da der har været rapporter om serotonin syndrom, når et SSRI-præparat har været givet sammen med lithium eller tryptophan, bør der ved samtidig brug af fluoxetin og disse præparater udvises forsigtighed. Når fluoxetin tages i kombination med lithium er tættere og mere hyppig klinisk monitorering påkrævet.

Cytochrom P450IID6: Ligesom for de tricykliske antidepressiva og andre SSRI-præparater involverer metabolismen af fluoxetin det hepatiske cytochrom P450IID6-system. Samtidig behandling med præparater, der også metaboliseres via dette enzym-system vil kunne medføre interaktioner. Samtidig behandling med andre lægemidler, der hovedsageligt metaboliseres via cytochrom P450IID6-systemet, og som har et relativt lille terapeutisk indeks (såsom flecainid, encainid, carbamazepin og tricykliske antidepressiva), bør derfor indledes i eller justeres til den lave ende af dosisintervallet. Dette gælder også for patienter, der har taget fluoxetin inden for de sidste 5 uger.

Orale antikoagulantia: Der er ved samtidig administration af fluoxetin og orale antikoagulantia i sjældne tilfælde observeret en ændret antikoagulerende effekt (laboratorieværdier og/eller kliniske tegn og symptomer) med øget blødning, dog uden et ensartet mønster. Patienter, der behandles med warfarin, bør overvåges nøje ved initiering eller seponering af fluoxetin. (Se *Blødning* under pkt. 4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen).

Elektrokonvulsiv terapi (ECT): Der opfordres til forsigtighed, da der i sjældne tilfælde er observeret forlængede krampeanfald hos patienter i samtidig behandling med fluoxetin og ECT.

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

Perikum: Som ved andre SSRI-præparater kan der forekomme farmakodynamiske interaktioner mellem fluoxetin og perikum (*Hypericum perforatum*), der kan medføre en øgning af bivirkningerne.

4.6 Graviditet og amning

Graviditet: Data om fluoxetin fra et stort antal graviditeter indikerer ingen teratogen effekt. Fluoxetin skal anvendes med forsigtighed under graviditet, specielt sent i graviditeten eller lige op til fødslen, da følgende bivirkninger er rapporteret for nyfødte: irritabilitet, tremor, hypotoni, vedvarende gråd, problemer med at sutte samt søvnproblemer. Disse symptomer kan indikere enten serotonerg effekt 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).

Amning: Fluoxetin og 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.

4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Fluoxetin har hos raske forsøgspersoner vist ikke at have psykomotorisk effekt. 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

Bivirkninger vil kunne formindskes i intensitet og hyppighed ved fortsat behandling og bør generelt ikke lede til et ophør med behandlingen.

Fælles for alle SSRI-præparater er observeret følgende bivirkninger:

Generelt: Overfølsomhed (f.eks. puritis, udslæt, urticaria, anafylaktiske reaktioner, vasculitis, serumsygdом-lignende reaktioner, angioødem) (se pkt. 4.3 Kontraindikationer samt pkt. 4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen), kulderystelser, serotonin syndrom, fotosensitivitet samt meget sjældent toksisk epidermal nekrolyse (Lyell syndrom).

Fordøjelsessystem: Gastrointestinale symptomer (f.eks. diarré, kvalme, opkastning, dyspepsi, dysfagi, smagsforvrængning), mundtørhed. Sjældne tilfælde af abnorme leverfunktionsundersøgelser. Meget sjældne tilfælde af idiosynkratisk hepatitis.

Nervesystem: Hovedpine, søvnforstyrrelser (f.eks. abnorme drømme, søvnløshed), svimmelhed, appetitløshed, træthed (f.eks. søvnighed, døsigthed), eufori, forbigående bevægelsesforstyrrelser (f.eks. muskeltræknings, ataksi, tremor, myoklonus), krampeanfald samt psykomotorisk rastløshed. Hallucinationer, manisk reaktion, konfusion, agitation, angst og relaterede symptomer (f.eks. nervøsitet), koncentrationsbesvær og tankeforstyrrelser (f.eks. depersonalisering), panikanfald (disse symptomer kan skyldes den bagvedliggende sygdom), meget sjældent serotonin syndrom.

Urogenitalsystem: Vandladningsbesvær, vandladningsfrekvens.

Forplantningssystem: Seksuel dysfunktion (forsinket eller udeblevet ejakulation og orgasme), priapisme, hypergalaktia.

Diverse: Hårtab, gaben, synsforstyrrelser (f.eks. sløret syn, mydriasis), svedtendens, vasodilatation, ledsmerter, muskelsmerter, postural hypotension, ekkymose. Andre blødningsmanifestationer (f.eks. gynækologiske, gastrointestinale samt andre kutane eller mukøse blødninger) er rapporteret som værende sjældne (se *Blødning* under pkt. 4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen).

Hyponatriæmi: Sjældne tilfælde af hyponatriæmi (enkelte med serum natrium under 110 mmol/l) er observeret. Disse var reversible ved seponering af fluoxetin. Visse tilfælde havde formodentlig baggrund i utilstrækkelig sekretion af ADH. Størstedelen af tilfældene var relateret til ældre patienter, patienter i samtidig behandling med diuretika, eller som på anden måde havde væsketab.

Respirationssystemet: Pharyngitis, dyspnø. Lungesyntomer (inklusive forskellige histopatologiske inflammatoriske processer og/eller fibrosis) er rapporteret som sjældne. Dyspnø kan være det eneste forudgående symptom.

Seponeringssymptomer set i forbindelse med afbrydelse af behandling med fluoxetin: Seponering af fluoxetin medfører ofte abstinenssymptomer. De mest hyppigt rapporterede reaktioner er svimmelhed, sensitivetsforstyrrelser (herunder paræstesi), søvnforstyrrelser (herunder søvnløshed og intense drømme), asteni, agitation eller angst, kvalme og/eller opkastning, rysten og hovedpine er de mest hyppigt rapporterede reaktioner. Generelt er disse hændelser milde til moderate og er selvbegrænsende, men hos nogle patienter kan de være alvorlige og/eller langvarige (se pkt. 4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen). Når behandling med SÆRNAVN® ikke længere er nødvendig, tilrådes det derfor at seponere behandlingen ved gradvis nedtrapning af dosen (se pkt. 4.2 Dosering og indgivelsesmåde og pkt. 4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen).

Børn og unge (se pkt. 4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen):

I pædiatriske kliniske forsøg blev der hyppigere observeret selvmordsrelateret adfærd (selvmordsforsøg og selvmordstanker) og fjendtlighed blandt børn og unge, som fik behandling med fluoxetin, sammenlignet med placebogruppen.

Sikkerheden i forbindelse med fluoxetin er ikke blevet systematisk undersøgt ved kronisk behandling på mere end 19 uger.

I kliniske pædiatriske forsøg blev der hyppigt rapporteret maniske reaktioner, herunder mani og hypomani (2,6% af de fluoxetin-behandlede patienter vs. 0% i kontrolgruppen, som fik placebo), hvilket i de fleste tilfælde medførte seponering af behandlingen. Disse patienter havde ikke tidligere haft episoder med hypomani/mani.

Efter 19 ugers behandling havde de pædiatriske patienter, som fik behandling med fluoxetin i et klinisk forsøg, en gennemsnitlig mindre højdeøgning på 1,1 cm ($p=0,004$) og en gennemsnitlig mindre vægtøgning på 1,1 kg ($p=0,008$) end de patienter, som fik placebobehandling. I klinisk praksis er der desuden rapporteret isolerede tilfælde af forsinket vækst.

I klinisk pædiatrisk praksis er der rapporteret isolerede tilfælde af utilsigtede hændelser, der potentielt kunne indikere forsinket seksuel udvikling eller seksuel dysfunktion. (se også afsnit 5.3)

I kliniske pædiatriske forsøg var fluoxetin forbundet med en formindskelse af niveauer af alkalisk fosfatase.

4.9 Overdosering

Tilfælde af overdosering med fluoxetin alene har sædvanligvis et mildt forløb. Symptomerne ved overdosering har inkluderet kvalme, opkastning, kramper, kredsløbsforstyrrelser rangerende fra asymptomatiske arytmier til hjertestop, pulmonal dysfunktion samt ændret CNS-status rangerende fra irritation til koma. Dødsfald som følge af overdosering med fluoxetin alene har været yderst sjældne. Det anbefales at monitorere hjertefunktion og andre vitale funktioner samt at yde generel symptomatisk behandling. Der kendes ingen specifik antidot.

Tvungen diurese, dialyse, hæmoperfusion og udskiftningstransfusion vil formodentlig ikke have effekt. 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.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Selektive serotoningenoptagshæmmere, ATC-kode: N06A B 03

Fluoxetin hæmmer specifikt genoptagelsen af serotonin, hvilket regnes for at være virkningsmekanismen. Fluoxetin har næsten ingen affinitet til andre receptorer, såsom α_1 -, α_2 - og β -adrenerge, serotonerge, dopaminerger, H_1 -, muskarine og GABA-receptorer.

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

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

Bulimia nervosa: I forsøg af kort varighed (< 16 uger) hos ambulante patienter, der opfylder DSM-III-R-kriteriet for bulimia nervosa, er det vist, at 60 mg fluoxetin dagligt er signifikant mere effektivt end placebo til reduktion af spiseanfald og tvangsoptagninger. For langtids-effekten kunne der ikke drages konklusioner.

To placebo-kontrollerede forsøg er udført med patienter, der opfylder DSM-IV-kriteriet for præmenstruel dysforisk lidelse (PMDD). Patienterne blev inkluderet i forsøgene, 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 forsøgene. I det første forsøg anvendtes en kontinuerlig dosis på 20 mg dagligt i 6 cykli. Her observeredes en forbedring i de primære effektmål (irritabilitet, angst og dysfori). I det andet forsøg anvendtes en intermitterende luteralfase-dosering (20 mg dagligt 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 forsøg dog ikke drages endelige konklusioner om effekt og behandlingsslængde.

Episoder med svær depression (børn og unge): Der er foretaget kliniske placebosammenligningsforsøg med børn og unge fra 8 år. Ved en dosis på 20 mg har SÆRNAVN® vist sig signifikant mere effektivt end placebo i to centrale korttidsforsøg – målt ud fra reduktionen i samlet score på CDRS-R-skalaen (Childhood Depression Rating Scale-Revised) og CGI-I-scoren (Clinical Global Impression of Improvement). I begge forsøg opfyldte patienterne kriterierne for ~~vedvarende~~ moderat til svær MDD (DSM-III eller DSM-IV) ved tre forskellige evalueringer af praktiserende børnepsykiatere. Fluoxetins effekt i kliniske forsøg kan muligvis afhænge af inklusion af en selektiv patientpopulation (en der ikke har haft spontan helbredelse inden for en periode på 3-5 uger, og hvis depression varede ved trods væsentlig opmærksomhed). Generelt var der kun beskedne beviser på fluoxetins effekt.

Responsraterne (defineret ud fra en 30%-mindskning i CDRS-R-scoren) viste en statistisk signifikant forskel i det ene af de to centrale forsøg (58% for fluoxetin mod 32% for placebo, $P=0,013$ og 65% for fluoxetin mod 54% for placebo, $P=0,093$). I disse to forsøg var de gennemsnitlige absolutte ændring i CDRS-R fra basis til endepunktet 20 for fluoxetin mod 11 for placebo, $P=0,002$ og 22 for fluoxetin mod 15 for placebo, $P<0,001$.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption: Fluoxetin absorberes godt efter oral administration. Fødeindtagelse har ingen indflydelse på biotilgængeligheden.

Fordeling: Proteinbindingsgraden er ca. 95%. 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.

Metabolisme: 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 cytochrom P450IID6-systemet. Fluoxetin metaboliseres primært i leveren til den aktive metabolit norfluoxetin (demethylfluoxetin) via demethylering.

Udskillelse: 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.

Risikopatienter:

- **Ældre:** Farmakokinetiske parametre er ikke ændret hos raske ældre i forhold til yngre personer.
- **Børn og unge:** Den gennemsnitlige koncentration af fluoxetin hos børn er ca. 2 gange større end den, der ses hos voksne, og den gennemsnitlige koncentration af norfluoxetin er 1,5 gange højere. Steady state-plasmakoncentrationerne afhænger af kropsvægt og er højere hos børn med lav vægt (se pkt. 4.2 Dosering og indgivelsesmåde). Hos voksne akkumuleres fluoxetin og norfluoxetin i høj grad efter gentagne orale indgivelser – steady state-koncentrationerne blev opnået inden for 3 til 4 ugers daglig indgivelse.
- **Leverinsufficiens:** I tilfælde af leverinsufficiens (alkoholinduceret cirrhose) 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 eller forringelse af fertiliteten med fluoxetin i *in vitro* undersøgelser eller i dyreforsøg.

I et toksikologiforsøg med unge CD-rotter resulterede indgift af fluoxetinhydrochlorid 30 mg/kg/dag i den postnatale periode fra dag 21 til 90 i en irreversibel degeneration og nekrose af testiklerne, epitelcelle-vakuolisering af bitestiklerne, umodenhed og inaktivitet i forplantningsorganerne hos hunmus samt mindsket yngleevne. Forsinkelser i kønsmodenhed forekom hos hanmus (10 og 30 mg/kg/dag) og hunmus (30 mg/kg/dag). Signifikansen af disse resultater i forhold til mennesker kendes ikke. Rotter, som fik indgivet 30 mg/kg, havde også mindskede femurlængder sammenlignet med kontrollerne og degeneration af skeletmuskel, nekrose og regeneration. Ved 10 mg/kg/dag var de opnåede plasmaniveauer i forsøgsdyr ca. 0,8 til 8,8 gange større (fluoxetin) og 3,6 til 23,2 gange større (norfluoxetin) end dem, der normalt observeres hos pædiatriske patienter. Ved 3 mg/kg/dag var de opnåede plasmaniveauer i forsøgsdyr ca. 0,04 til 0,5 gange større (fluoxetin) og 0,3 til 2,1 gange større (norfluoxetin) end dem, der normalt observeres hos pædiatriske patienter.

Et forsøg med unge mus har indikeret, at hæmning af serotonintransporteren forhindrer tilvækst i dannelsen af knoglevæv. Denne opdagelse understøttes tilsyneladende af de kliniske resultater. Det er endnu ikke blevet fastslået, om denne effekt er reversibel.

Et andet forsøg med unge mus (behandlet på de postnatale dage 4 til 21) viste, at hæmning af serotonintransporteren havde langvarige virkninger på musenes adfærd. Der foreligger ingen oplysninger om, hvorvidt denne effekt var reversibel. Det er endnu ikke blevet fastslået, om disse resultater har klinisk relevans.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjælpestoffer

<[Udfyldes nationalt]>

Benzoesyre

Saccharose

Glycerol

Pebermynte-essens (indeholdende 0,23% alkohol)

Renset vand.

6.2 Uforligeligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

2 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Må ikke opbevares over 25°C

6.5 Emballage (art og indhold)

<[Udfyldes nationalt]>

Medicinflaske.

<Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.>

6.6 Særlige forholdsregler ved bortskaffelse og anden håndtering af produktet

Ingen særlige forholdsregler.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

<[Se bilag I - Udfyldes nationalt]>

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

<[Udfyldes nationalt]>

9. DATO FOR FØRSTE TILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

<[Udfyldes nationalt]>

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

<[Udfyldes nationalt]>

ETIKETTERING

**OPLYSNINGER, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE
KARTON TIL SÆRNAVN® 20 MG HÅRDE KAPSLER**

1. LÆGEMIDLETS NAVN

SÆRNAVN® 20 mg hårde kapsler
<[Se bilag I - Udfyldes nationalt]>
fluoxetinhydrochlorid

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver kapsel indeholder fluoxetinhydrochlorid svarende til 20 mg fluoxetin

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)

<[Se bilag I - Udfyldes nationalt]>

5. ANVENDELSESMÅDE OG INDGIVELSESVej(E)

Oral brug
Læs indlægssedlen inden brug.

**6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR
BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares over 25°C

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF
UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

<[Se bilag I - Udfyldes nationalt]>

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

<[Se bilag I - Udfyldes nationalt]>

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot nr.

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT

SÆRNAVN® 20 mg

**MINDSTEKRAV TIL OPLYSNINGER PÅ BLISTERKORT ELLER BLISTERSTRIPS
20 MG HÅRDE KAPSLER**

1. LÆGEMIDLETS NAVN

SÆRNAVN® 20 mg hårde kapsler
<[Se bilag I - Udfyldes nationalt]>
fluoxetinhydrochlorid

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

<[Se bilag I - Udfyldes nationalt]>

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot.

5. ANDET

**OPLYSNINGER, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE
KARTON TIL SÆRNAVN® 20 MG ORAL OPLØSNING**

1. LÆGEMIDLETS NAVN

SÆRNAVN® 20 mg/5 ml oral opløsning
<[Se bilag I - Udfyldes nationalt]>
fluoxetinhydrochlorid

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver 5 ml indeholder fluoxetinhydrochlorid svarende til 20 mg fluoxetin

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder saccharose. Læs indlægssedlen for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)

<[Se bilag I - Udfyldes nationalt]>

5. ANVENDELSESMÅDE OG INDGIVELSESVÆJ(E)

Oral brug
Læs indlægssedlen inden brug.

6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares over 25°C

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF
UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

<[Se bilag I - Udfyldes nationalt]>

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

<[Se bilag I - Udfyldes nationalt]>

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot nr.

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT

SÆRNAVN® 20 mg/5 ml

**OPLYSNINGER, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE
FLASKEETIKET TIL SÆRNAVN® 20 MG ORAL OPLØSNING**

1. LÆGEMIDLETS NAVN

SÆRNAVN® 20 mg/5 ml oral opløsning
<[Se bilag I - Udfyldes nationalt]>
fluoxetinhydrochlorid

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver 5 ml indeholder fluoxetinhydrochlorid svarende til 20 mg fluoxetin

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder saccharose. Læs indlægssedlen for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)

<[Se bilag I - Udfyldes nationalt]>

5. ANVENDELSESMÅDE OG INDGIVELSESVÆJ(E)

Oral brug
Læs indlægssedlen inden brug.

**6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR
BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares over 25°C

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF
UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

<[Se bilag I - Udfyldes nationalt]>

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

<[Se bilag I - Udfyldes nationalt]>

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot nr.

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

INDLÆGSSEDDEL

INDLÆGSSEDEL:INFORMATION TIL BRUGEREN

SÆRNAVN® 20 mg hårde kapsler

<[Se bilag I - Udfyldes nationalt]>

fluoxetin (som hydrochlorid)

Læs hele denne indlægsseddel omhyggeligt, inden du begynder at tage dette lægemiddel.

- Gem indlægssedlen. Du får muligvis behov for at læse den igen.
- Kontakt din læge eller dit apotek, hvis du har yderligere spørgsmål.
- Dette lægemiddel er ordineret til dig personligt. Du bør ikke give det videre til andre. Det kunne skade dem, selv om deres symptomer er de samme som dine egne.
- Hvis en bivirkning bliver alvorlig, eller du bemærker nogen form for bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel, bør du fortælle det til din læge.

Denne indlægsseddel fortæller:

1. Hvad SÆRNAVN® er, og hvad det anvendes til
2. Hvad du skal gøre, før du begynder at tage SÆRNAVN®
3. Hvordan du tager SÆRNAVN®
4. Hvilke mulige bivirkninger SÆRNAVN® har
5. Hvordan du opbevarer SÆRNAVN®
6. Yderligere oplysninger

1. HVAD SÆRNAVN® ER, OG HVAD DET ANVENDES TIL

SÆRNAVN® er et depressionsmiddel. SÆRNAVN® tilhører gruppen af SSRI-præparater.

Hjernen indeholder en række signalstoffer, som overfører impulser fra en nerve til en anden. Stoffet serotonin er et sådant signalstof. Hos alle mennesker findes der serotonin i hjernen, men hos nogle er der for lidt. Dette er sandsynligvis årsagen til de sygdomme, som SÆRNAVN® bruges til. SÆRNAVN® virker ved at bringe mængden af serotonin op på et normalt niveau.

Denne medicin er beregnet til behandling af følgende tilstande:

Voksne:

- Episoder med svær depression
- Obsessiv-kompulsiv sygdom (OCD)
- Bulimia nervosa: SÆRNAVN® er indiceret som supplement til psykoterapi til reduktion af spiseanfald og tvangsopkastninger

Børn og unge fra 8 år:

- Moderat til svær depressiv episode, hvis depressionen ikke responderer på psykologisk behandling efter 4-6 sessioner. SÆRNAVN® bør kun tilbydes til et barn eller en ung person med moderat til svær depression i kombination med en samtidig psykologisk behandling.

2. HVAD DU SKAL GØRE, FØR DU BEGYNDER AT TAGE SÆRNAVN®

Du bør ikke tage SÆRNAVN®

- hvis du er allergisk (overfølsom) over for det aktive stof eller et af de øvrige indholdsstoffer i SÆRNAVN®. Overfølsomhed kan vise sig ved kløe, udslæt, væskeophobning eller åndenød.
- hvis du tager en type medicin kaldet MAO-hæmmer, som er medicin, der også bruges mod depression. Du kan få alvorlige bivirkninger eller det kan ligefrem være dødtligt.

Du må først tage SÆRNAVN® to uger efter, du er holdt op med at tage en irreversibel MAO-hæmmer (for eksempel tranylcypromin).

Dog kan behandling med fluoxetin påbegyndes dagen efter afbrydelse af behandling med særlige MAO-hæmmere kaldet MAO-A-hæmmere (for eksempel moclobemid).

Hvis du skal skifte fra SÆRNAVN® til en MAO-hæmmer, skal der gå mindst fem uger imellem. Hvis SÆRNAVN® har været ordineret i længere tid og/eller i en høj dosis, bør din læge overveje et mellemrum af længere varighed. Eksempler på MOA-hæmmere er: nialamid, iproniazid, selegelin, moclobemid, phenelzin, tranylxypromin, isocarboxazid og toloxaton.

Vær særlig forsigtig med at anvende SÆRNAVN®

- Hvis du får symptomer på overfølsomhed, skal du straks holde op med at tage SÆRNAVN® og kontakte din læge eller dit apotek.
- Hvis du har epilepsi eller tidligere har haft krampeanfald, skal din behandling med SÆRNAVN® overvåges nøje. Hvis du under behandlingen med SÆRNAVN® udvikler krampeanfald, eller hvis de bliver værre, skal du holde op med at tage SÆRNAVN®. Kontakt din læge.
- Hvis du tidligere har haft en manisk episode (opstemthed og voldsom uro), skal du være forsigtig med at bruge midler mod depression. Hvis du oplever en manisk episode, skal du holde op med at tage SÆRNAVN®.
- Hvis du har diabetes, kan det blive nødvendigt at justere doseringen af din insulin eller anden medicin for diabetes. Tal med din læge om dette.
- Hvis du har leverproblemer (kan din læge justere din dosis).
- Hvis du har en hjertesygdom.
- Hvis du tager vanddrivende medicin, særligt hvis du er ældre.
- Hvis du behandles med elektrokonvulsiv terapi, skal du være forsigtig med at tage SÆRNAVN®.
- Hvis du tidligere har haft blødningsforstyrrelser eller du får blå mærker eller usædvanlig blødning.
- Hvis du tager medicin, der påvirker blodets størkningsevne (se Anvendelse af anden medicin).
- Hvis du begynder at opleve feber, muskelstivhed eller rysten, ændringer i mentale tilstand så som forvirring, irritabilitet og ekstrem opstemthed. I dette tilfælde kan det være at du oplever det så kaldte serotonin syndrom eller neuroleptisk malignt syndrom. Selvom dette syndrom er sjældent forekommer kan det resultere i potentiel livstruende tilstande. Kontakt derfor straks din læge, da din fluoxetin behandling muligvis skal stoppes.
- Hvis du har selvmordstanker eller ønsker om at gøre skade på dig selv. Depression er forbundet med en forøget risiko for selvmordstanker, skade på sig selv og selvmordsforsøg (selvmordsrelaterede hændelser). Risikoen vedbliver indtil der ses forbedring i din sygdom. Eftersom det kan tage op til 3 til 4 uger inden der sker forbedringer i din tilstand efter start på behandling med fluoxetin, vil din læge føre nøje tilsyn med din tilstand i starten af din behandling. SÆRNAVN® kan også være forbundet med en forøget risiko for selvmordsrelaterede hændelser i forbindelse med ordination for andre psykiske lidelser. Derfor bør der udvises samme forholdsregler ved behandling af patienter med andre psykiske lidelser.

Anvendelse til børn og unge under 18 år

SÆRNAVN® bør ikke anvendes til behandling af børn og unge under 18 år, medmindre det er indiceret, til moderate til svære depressive episoder hos børn og unge fra 8 år. Du bør også vide, at patienter under 18 år har øget risiko for bivirkninger såsom selvmordsforsøg, selvmordstanker og fjendtlighed (overvejende aggression, opsætsig (oppositionel) adfærd og vrede, når de tager medicin fra denne gruppe af lægemidler. Til trods for dette, vil din læge muligvis ordinere SÆRNAVN® til patienter under 18 år, fordi han/hun vurderer, at det er i deres egen bedste interesse. Hvis din læge har ordineret SÆRNAVN® til en patient under 18 år, og du gerne vil drøfte dette med lægen, bedes du henvende dig til denne. Du bør oplyse din læge, hvis der er tegn på eller forværring af nogen af ovenstående symptomer i forbindelse med patienter under 18 år, som tager SÆRNAVN®. Desuden er langtidsvirkningerne af SÆRNAVN® på vækst, pubertet, mental udvikling og adfærdsmæssig udvikling hos denne aldersgruppe endnu ikke blevet undersøgt. SÆRNAVN® bør ikke bruges i behandling af børn i alderen under 8 år.

Anvendelse af anden medicin

Hvis du tager eller for nylig har taget andre lægemidler, bør du oplyse din læge herom, også hvis der er tale om ikke-receptpligtige lægemidler. Disse lægemidler kan påvirke måden som andre lægemidler virker på (interaktion). En interaktion kan ske med:

- MAO-hæmmere (brugt til behandling af depression). Ikke-selektive MAO-hæmmere og MAO-hæmmere type A (moclobemid) bør ikke bruges samtidig med SÆRNAVN®, da der kan ske alvorlige eller dødlige reaktioner (serotoninsyndrom) (se Du bør ikke tage SÆRNAVN®). MAO-hæmmere type B (selegelin) kan bruges sammen SÆRNAVN® givet at din læge overvåger dette nøje.
- Litium, tryptophan, der kan være en forøget risiko for serotoninsyndrom ved brugen af disse lægemidler samtidig med SÆRNAVN®. Din læge vil udføre hyppigere opfølgninger ved samtidig brug af SÆRNAVN® og litium.
- Phenytoin (til epilepsi), fordi SÆRNAVN® kan påvirke koncentrationen af dette lægemiddel i blodet, kan det være nødvendigt for din læge at introducere phenytoin med større forsigtighed og udføre hyppigere opfølgninger ved samtidig brug af SÆRNAVN®.
- Clozapin (brugt til behandling af mentale lidelser), tramadol (smertestillende) eller triptaner (migrænemidler), for disse er der en forøget risiko for forøget blodtryk.
- Flecain eller encainid (for hjerteproblemer), carbamazepin (til epilepsi), tricykliske antidepressiva (for eksempel imipramin, desipramin og amitriptylin), da SÆRNAVN® kan påvirke koncentrationen af disse lægemidler i blodet, kan det være nødvendigt for din læge at nedsætte doseringen af disse ved samtidig brug af SÆRNAVN®.
- Warfarin eller andre lægemidler brugt til at fortynde blodet, da SÆRNAVN® kan påvirke disse lægemidlers virkningen på blodet. Hvis SÆRNAVN® behandling påbegyndes eller afsluttes mens du tages warfarin, skal læge udføre visse prøver.
- Du bør ikke begynde at tage naturmedicinen Hyperikum medens du tager SÆRNAVN®, da dette kan resultere i en uønsket forøgelse af virkningen. Hvis du allerede tager Hyperikum, når du starter på SÆRNAVN® behandling, skal du stoppe med at tage Hyperikum og fortælle din læge dette ved næste konsultation.

Hvordan man tager SÆRNAVN® sammen med mad og drikkevarer

- SÆRNAVN® kan tages sammen med mad og drikke.
- Du bør undgå at indtage alkohol, når du tager denne medicin.

Graviditet og Amning

Spørg din læge eller dit apotek til råds, inden du tager nogen form for medicin.

Graviditet:

Den indsamlede information indtil dato indikere ikke at der skulle være en forøget risiko ved brug under graviditet. Der skal dog udvises forsigtighed ved brug under graviditet specielt sent i graviditeten eller lige op til fødslen eftersom følgende påvirkninger af det nyfødte barn er observeret: irritabilitet, rysten, muskelsvaghed, vedvarende gråd, besværlighed ved amning eller ved at sove.

Amning:

SÆRNAVN® udskilles i modermælken og kan give bivirkninger hos spædbørn. Du bør kun amme, hvis dette er strengt nødvendigt. Hvis amningen fortsættes, kan din læge ordinere en lavere dosis fluoxetin til dig.

Bilkørsel og betjening af maskiner

Kør ikke bil eller betjen ikke værktøj eller maskiner uden vejledning af din læge eller apotek, fordi brugen af denne medicin kan påvirke din dømmekraft eller koordination.

3. HVORDAN DU TAGER SÆRNAVN®

SÆRNAVN® bør altid tages i nøje overensstemmelse med din læges instruktioner. Du bør konsultere din læge eller apoteket, hvis du er usikker. Den normale dosis er:

- Depression: den anbefalede daglige dosis er 20 mg. Din læge vil vurdere og eventuelt justere din dosis inden for 3 til 4 uger efter start af behandlingen. I dette tilfælde kan dosis gradvis sættes op til maksimalt 60 mg om dagen. Dosis bør øges forsigtigt for at sikre, at du får den laveste effektive dosis. Det kan være, at du ikke straks får det bedre efter, at du er begyndt med at tage din medicin for depression. Dette er sædvanligvis fordi en forbedring i en depression ikke sker før efter de første par uger. Patienter med depression bør behandles i mindst 6 måneder.
- Bulimi: den anbefalede daglige dosis er 60 mg.
- Obsessiv-kompulsiv sygdom: den anbefalede daglige dosis er 20 mg. Din læge vil vurdere og eventuelt justere din dosis efter 2 ugers behandling. I dette tilfælde kan dosis gradvis sættes op til maksimalt 60 mg om dagen. Hvis der ikke er sket nogen forbedring inden for 10 uger, bør behandling med SÆRNAVN® genovervejes.
- Børn og unge fra 8 år til 18 år med depression: behandlingen bør påbegyndes og overvåges af en specialist. Startdosis er 10 mg daglig (indgivet som 2,5 ml SÆRNAVN® oral opløsning). Efter 2 uger kan din læge forøge dosis til 20 mg daglig. Dosis bør øges forsigtigt for at sikre, at du får den laveste effektive dosis. Børn med lav vægt kan have behov for lavere dosis. Din læge bør vurdere behovet for at fortsætte behandlingen efter 6 måneder. Hvis der ikke er sket nogen forbedring, bør behandling genovervejes.

Hvis du er ældre, vil din læge øge dosis med større forsigtighed og den daglige dosis bør generelt ikke overstige 40 mg. Den maksimale dosis er 60 mg daglig.

Hvis du har et leverproblem eller tager medicin, der kan påvirke fluoxetin, kan din læge vælge at ordinere en lavere dosis eller bede dig om at tage SÆRNAVN® hver anden dag.

Indgivelsesmåde:

- Synk kapslerne med vand. Kapslerne må ikke tygges.

Hvis du tager mere SÆRNAVN® end du bør

- Kontakt straks lægen eller skadestuen, hvis du har taget mere af SÆRNAVN®, end der står i denne information, eller mere end lægen har foreskrevet.
- Tag SÆRNAVN® pakken med dig, hvis du kan.

Hvis du glemmer at tage SÆRNAVN®

- Hvis du glemmer en dosis, skal du bare tage din næste dosis ved sædvanlig tid næste dag. Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for en glemt dosis.
- Hvis du tager SÆRNAVN® på samme tidspunkt hver dag, er det lettere at huske.

Hvis du holder op med at tage SÆRNAVN®

Lad ikke være med at tage SÆRNAVN® medmindre din læge siger det. Det er vigtigt, at du fortsætter med at tage din medicin.

- Hold ikke op med at tage din medicin uden at konsultere din læge først, også selvom du føler, at du har fået det bedre.
- Vær sikker på ikke at løbe tør for kapsler.

Du kan opleve følgende påvirkninger, når du holder op med at tage SÆRNAVN®: svimmelhed, sitrende følelse (som nåle), søvnforstyrrelser (livlige drømme, mareridt, manglende evne til at sove),

følelse af uro eller opstemthed, usædvanlig træthed eller svaghed, følelse af angst, kvalme/opkastning, rysten, hovedpine.

De fleste personer oplever at symptomer, som opstår ved afslutning af SÆRNAVN® behandling er milde og forsvinder af sig selv efter få uger. Kontakt din læge, hvis du oplever symptomer, når du stopper behandlingen.

Ved afslutning af behandlingen med SÆRNAVN®, vil din læge hjælpe dig med af nedsætte din dosis langsomt over en eller to uger. Dette skulle reducere risikoen for bivirkninger efter afslutning af behandlingen.

Spørg din læge eller apotek, hvis du har yderligere spørgsmål om brugen af SÆRNAVN®.

4. HVILKE MULIGE BIVIRKNINGER SÆRNAVN® HAR

Som alle andre lægemidler kan SÆRNAVN® have bivirkninger, selvom ikke alle får bivirkninger.

- Hvis du får udslæt eller allergiske reaktion som kløe, hævede læber/tunge eller hvæsen/åndenød, skal du straks stoppe med at tage kapslerne og fortælle din læge om det.
- Hvis du føler rastløs og føler at du ikke kan sidde eller stå stille kan du have noget der kaldes akathisi, øgning af din dosis af SÆRNAVN® kan forværre dette. **Kontakt din læge**, hvis du har denne følelse.
- **Fortæl straks din læge**, hvis din hud bliver rød, danner væskefyldte vabler eller skaller. Dette er meget sjældent.

Nogle patienter har oplevet

- En kombination af symptomer (kaldet serotonin syndrom) inklusiv uforklarlig feber with hurtig vejrtrækning eller hjertefrekvens, hævelse, muskelstivhed eller rysten, forvirring, ekstrem opstemthed eller søvnighed (kun sjældent).
- Følelser af svaghed, sløvhed eller forvirring mest forekommen hos ældre personer og hos (ældre) personer i behandling med diuretika (vanddrivende).
- Forlænget og smertefuld erektion.
- Irritabilitet og ekstrem opstemthed.

Hvis en bivirkning bliver alvorlig eller du bemærker nogen form for bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel, bør du fortælle det til din læge.

Hvis du har nogen af de følgende symptomer og de bekymrer dig, fortæl det da til din læge eller apotek.

Generelt – kuldegysninger, lysfølsomhed, vægttab.

Fordøjelsessystemet – diarre og maveirritation, opkastning, fordøjelsesproblemer, synkebesvær eller en ændring i smagsoplevelse eller mundtørhed. Unormal leverfunktion er rapporteret sjældent med meget sjældne tilfælde af hepatitis.

Nervesystemet – hovedpine, søvnproblemer eller usædvanlige drømme, svimmelhed, nedsat appetit, unormalt højt humør, ukontrollerbare bevægelser, kramper, ekstrem uro, hallucinationer, atypisk vild opførsel, forvirring, opstemthed, angst, koncentrations- eller tankebesvær, panik anfald eller tanker om at gøre skade på sig selv.

Lidelser i urinveje og det reproduktive system – vandladningsbesvær eller hyppig vandladning, dårlig seksuel formåen, forlængede erektioner, mælkeproduktion.

Respirationsystemet – hals ondt, åndenød. Lungeproblemer (inklusive hævelser i slimhinder og/eller fibrose) er sjældent rapporteret.

Andre – hårtab, gaben, sløret syn, uforklarlige blå mærker eller blødninger, svedeture, hedeture, føle sig svimmel, når man rejser sig op eller led- eller muskelsmerter, lav natrium niveau i blodet.

De fleste af disse bivirkninger er forbigående ved vedvarende behandling.

Yderligere hos børn og unge (8-18 år) – fluoxetin kan forsinke vækst eller muligvis forsinke den seksuelle udvikling.

Fortæl lægen eller apoteket, hvis disse bivirkninger forværres, eller du får andre bivirkninger end dem, der står anført her i informationen.

5. HVORDAN DU OPBEVARER SÆRNAVN®

Opbevares utilgængeligt for børn.

- Anvend ikke SÆRNAVN® efter udløbsdatoen, som er angivet på pakningen.
- Må ikke opbevares over 25 °C.
- Medicinen må ikke tilføres spildevand eller husholdningsaffald. Spørg dit apotek, hvad du skal gøre ved medicin, der ikke længere er nødvendig. Disse forholdsregler er med til at beskytte miljøet.

6. YDERLIGERE OPLYSNINGER

Hvad SÆRNAVN® indeholder

Det aktive stof er fluoxetin

De øvrige indholdsstoffer inde i kapslen er: tør flydende stivelse og dimeticon

Kapslen er lavet af gelatine, patent blue V (E131), gul jernoxid (E172), titaniumdioxid (E 171). Den spiselige sorte skrift består af: shellac, propylenglycol, ammoniumhydroxid, sort jernoxid (E 172) (formulering 1) eller shellac, soya lecithin, antifoam DC 1510, sort jernoxid (E172) (formulering 2).

Produktets udseende og pakningstørrelse

<[Udfyldes nationalt]>

Indehaveren af markedsføringstilladelsen og fremstiller

<[Se bilag I - Udfyldes nationalt]>

Dette lægemiddel er godkendt i EEAs medlemslande under følgende navne:

Østrig: Fluctine

Belgien: Prozac, Fontex, Fluoxetine 'Lilly'

Frankrig: Prozac, Fluoxétine Lilly

Tyskland: Fluctin

Grækenland: Ladose

Irland, Italien, Holland, Portugal, Spanien og Storbritannien: Prozac

Luxemborg: Prozac, Fontex

<[Se bilag I - Udfyldes nationalt]>

Denne indlægsseddel blev senest godkendt den 02/2004

<[Udfyldes nationalt]>

INDLÆGSSEDDEL:INFORMATION TIL BRUGEREN

SÆRNAVN® 20 mg/5 ml oral opløsning

<[Se bilag I – Udfyldes nationalt]>

fluoxetin (som hydrochlorid)

Læs hele denne indlægsseddel omhyggeligt, inden du begynder at tage dette lægemiddel.

- Gem indlægssedlen. Du får muligvis behov for at læse den igen.
- Kontakt din læge eller dit apotek, hvis du har yderligere spørgsmål.
- Dette lægemiddel er ordineret til dig personligt. Du bør ikke give det videre til andre. Det kunne skade dem, selv om deres symptomer er de samme som dine egne.
- Hvis en bivirkning bliver alvorlig, eller du bemærker nogen form for bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel, bør du fortælle det til din læge.

Denne indlægsseddel fortæller:

1. Hvad SÆRNAVN® er, og hvad det anvendes til
2. Hvad du skal gøre, før du begynder at tage SÆRNAVN®
3. Hvordan du tager SÆRNAVN®
4. Hvilke mulige bivirkninger SÆRNAVN® har
5. Hvordan du opbevarer SÆRNAVN®
6. Yderligere oplysninger

1. HVAD SÆRNAVN® ER, OG HVAD DET ANVENDES TIL

SÆRNAVN® er et depressionsmiddel. SÆRNAVN® tilhører gruppen af SSRI-præparater.

Hjernen indeholder en række signalstoffer, som overfører impulser fra en nerve til en anden. Stoffet serotonin er et sådant signalstof. Hos alle mennesker findes der serotonin i hjernen, men hos nogle er der for lidt. Dette er sandsynligvis årsagen til de sygdomme, som SÆRNAVN® bruges til. SÆRNAVN® virker ved at bringe mængden af serotonin op på et normalt niveau.

Denne medicin er beregnet til behandling af følgende tilstande:

Voksne:

- Episoder med svær depression
- Obsessiv-kompulsiv sygdom (OCD)
- Bulimia nervosa: SÆRNAVN® er indiceret som supplement til psykoterapi til reduktion af spiseanfald og tvangsopkastninger

Børn og unge fra 8 år:

- Moderat til svær depressiv episode, hvis depressionen ikke responderer på psykologisk behandling efter 4-6 sessioner. SÆRNAVN® bør kun tilbydes til et barn eller en ung person med moderat til svær depression i kombination med en samtidig psykologisk behandling.

2. HVAD DU SKAL GØRE, FØR DU BEGYNDER AT TAGE SÆRNAVN®

Du bør ikke tage SÆRNAVN®

- hvis du er allergisk (overfølsom) over for det aktive stof eller et af de øvrige indholdsstoffer i SÆRNAVN®. Overfølsomhed kan vise sig ved kløe, udslæt, væskeophobning eller åndenød.
- hvis du tager en type medicin kaldet MAO-hæmmer, som er medicin, der også bruges mod depression. Du kan få alvorlige bivirkninger eller det kan ligefrem være dødligt.

Du må først tage SÆRNAVN® to uger efter, du er holdt op med at tage en irreversibel MAO-hæmmer (for eksempel tranylcypromin).

Dog kan behandling med fluoxetin påbegyndes dagen efter afbrydelse af behandling med særlige MAO-hæmmere kaldet MAO-A-hæmmere (for eksempel moclobemid).

Hvis du skal skifte fra SÆRNAVN® til en MAO-hæmmer, skal der gå mindst fem uger imellem. Hvis SÆRNAVN® har været ordineret i længere tid og/eller i en høj dosis, bør din læge overveje et mellemrum af længere varighed. Eksempler på MOA-hæmmere er: nialamid, iproniazid, selegelin, moclobemid, phenelzin, tranylxypropin, isocarboxazid og toloxaton.

Vær særlig forsigtig med at anvende SÆRNAVN®

- Hvis du får symptomer på overfølsomhed, skal du straks holde op med at tage SÆRNAVN® og kontakte din læge eller dit apotek.
- Hvis du har epilepsi eller tidligere har haft krampeanfald, skal din behandling med SÆRNAVN® overvåges nøje. Hvis du under behandlingen med SÆRNAVN® udvikler krampeanfald, eller hvis de bliver værre, skal du holde op med at tage SÆRNAVN®. Kontakt din læge.
- Hvis du tidligere har haft en manisk episode (opstemthed og voldsom uro), skal du være forsigtig med at bruge midler mod depression. Hvis du oplever en manisk episode, skal du holde op med at tage SÆRNAVN®.
- Hvis du har diabetes, kan det blive nødvendigt at justere doseringen af din insulin eller anden medicin for diabetes. Tal med din læge om dette.
- Hvis du har leverproblemer (kan din læge justere din dosis).
- Hvis du har en hjertesygdom.
- Hvis du tager vanddrivende medicin, særligt hvis du er ældre.
- Hvis du behandles med elektrokonvulsiv terapi, skal du være forsigtig med at tage SÆRNAVN®.
- Hvis du tidligere har haft blødningsforstyrrelser eller du får blå mærker eller usædvanlig blødning.
- Hvis du tager medicin, der påvirker blodets størkningsevne (se Anvendelse af anden medicin).
- Hvis du begynder at opleve feber, muskelstivhed eller rysten, ændringer i mentale tilstand så som forvirring, irritabilitet og ekstrem opstemthed. I dette tilfælde kan det være at du oplever det så kaldte serotonin syndrom eller neuroleptisk malignt syndrom. Selvom dette syndrom er sjældent forekommer kan det resultere i potentiel livstruende tilstande. Kontakt derfor straks din læge, da din fluoxetin behandling muligvis skal stoppes.
- Hvis du har selvmordstanker eller ønsker om at gøre skade på dig selv. Depression er forbundet med en forøget risiko for selvmordstanker, skade på sig selv og selvmordsforsøg (selvmordsrelaterede hændelser). Risikoen vedbliver indtil der ses forbedring i din sygdom. Eftersom det kan tage op 3 til 4 uger inden der sker forbedringer i din tilstand efter start på behandling med fluoxetin, vil din læge føre nøje tilsyn med din tilstand i starten af din behandling. SÆRNAVN® kan også være forbundet med en forøget risiko for selvmordsrelaterede hændelser i forbindelse med ordination for andre psykiske lidelser. Derfor bør der udvises samme forholdsregler ved behandling af patienter med andre psykiske lidelser.

Anvendelse til børn og unge under 18 år:

SÆRNAVN® bør ikke anvendes til behandling af børn og unge under 18 år, medmindre det er indiceret, til moderate til svære depressive episoder hos børn og unge fra 8 år. Du bør også vide, at patienter under 18 år har øget risiko for bivirkninger såsom selvmordsforsøg, selvmordstanker og fjendtlighed (overvejende aggression, opsætsig (oppositionel) adfærd og vrede, når de tager medicin fra denne gruppe af lægemidler. Til trods for dette, vil din læge muligvis ordinere SÆRNAVN® til patienter under 18 år, fordi han/hun vurderer, at det er i deres egen bedste interesse. Hvis din læge har ordineret SÆRNAVN® til en patient under 18 år, og du gerne vil drøfte dette med lægen, bedes du henvende dig til denne. Du bør oplyse din læge, hvis der er tegn på eller forværring af nogen af ovenstående symptomer i forbindelse med patienter under 18 år, som tager SÆRNAVN®. Desuden er langtidsvirkningerne af SÆRNAVN® på vækst, pubertet, mental udvikling og adfærdsmæssig udvikling hos denne aldersgruppe endnu ikke blevet undersøgt. SÆRNAVN® bør ikke bruges i behandling af børn i alderen under 8 år.

Anvendelse af anden medicin

Hvis du tager eller for nylig har taget andre lægemidler, bør du oplyse din læge herom, også hvis der er tale om ikke-receptpligtige lægemidler. Disse lægemidler kan påvirke måden som andre lægemidler virker på (interaktion). En interaktion kan ske med:

- MAO-hæmmere (brugt til behandling af depression). Ikke-selektive MAO-hæmmere og MAO-hæmmere type A (moclobemid) bør ikke bruges samtidig med SÆRNAVN®, da der kan ske alvorlige eller dødlige reaktioner (serotoninsyndrom) (se Du bør ikke tage SÆRNAVN®). MAO-hæmmere type B (selegelin) kan bruges sammen SÆRNAVN® givet at din læge overvåger dette nøje.
- Litium, tryptophan, der kan være en forøget risiko for serotoninsyndrom ved brugen af disse lægemidler samtidig med SÆRNAVN®. Din læge vil udføre hyppigere opfølgninger ved samtidig brug af SÆRNAVN® og litium.
- Phenytoin (til epilepsi), fordi SÆRNAVN® kan påvirke koncentrationen af dette lægemiddel i blodet, kan det være nødvendigt for din læge at introducere phenytoin med større forsigtighed og udføre hyppigere opfølgninger ved samtidig brug af SÆRNAVN®.
- Clozapin (brugt til behandling af mentale lidelser), tramadol (smertestillende) eller triptaner (migrænemidler), for disse er der en forøget risiko for forøget blodtryk.
- Flecain eller encainid (for hjerteproblemer), carbamazepin (til epilepsi), tricykliske antidepressiva (for eksempel imipramin, desipramin og amitriptylin), da SÆRNAVN® kan påvirke koncentrationen af disse lægemidler i blodet, kan det være nødvendigt for din læge at nedsætte doseringen af disse ved samtidig brug af SÆRNAVN®.
- Warfarin eller andre lægemidler brugt til at fortynde blodet, da SÆRNAVN® kan påvirke disse lægemidlers virkningen på blodet. Hvis SÆRNAVN® behandling påbegyndes eller afsluttes mens du tages warfarin, skal læge udføre visse prøver.
- Du bør ikke begynde at tage naturmedicinen Hyperikum medens du tager SÆRNAVN®, da dette kan resultere i en uønsket forøgelse af virkningen. Hvis du allerede tager Hyperikum, når du starter på SÆRNAVN® behandling, skal du stoppe med at tage Hyperikum og fortælle din læge dette ved næste konsultation.

Hvordan man tager SÆRNAVN® sammen med mad og drikkevarer

- SÆRNAVN® kan tages sammen med mad og drikke.
- Du bør undgå at indtage alkohol, når du tager denne medicin.

Graviditet og Amning

Spørg din læge eller dit apotek til råds, inden du tager nogen form for medicin.

Graviditet:

Den indsamlede information indtil dato indikere ikke at der skulle være en forøget risiko ved brug under graviditet. Der skal dog udvises forsigtighed ved brug under graviditet specielt sent i graviditeten eller lige op til fødslen eftersom følgende påvirkninger af det nyfødte barn er observeret: irritabilitet, rysten, muskelsvaghed, vedvarende gråd, besværlighed ved amning eller ved at sove.

Amning:

SÆRNAVN® udskilles i modermælken og kan give bivirkninger hos spædbørn. Du bør kun amme, hvis dette er strengt nødvendigt. Hvis amningen fortsættes, kan din læge ordinere en lavere dosis fluoxetin til dig.

Bilkørsel og betjening af maskiner

Kør ikke bil eller betjen ikke værktøj eller maskiner uden vejledning af din læge eller apotek, fordi brugen af denne medicin kan påvirke din dømmekraft eller koordination.

3. HVORDAN DU TAGER SÆRNAVN®

SÆRNAVN® bør altid tages i nøje overensstemmelse med din læges instruktioner. Du bør konsultere din læge eller apoteket, hvis du er usikker. Den normale dosis er:

- Depression: den anbefalede daglige dosis er 20 mg. Din læge vil vurdere og eventuelt justere din dosis inden for 3 til 4 uger efter start af behandlingen. I dette tilfælde kan dosis gradvis sættes op til maksimalt 60 mg om dagen. Dosis bør øges forsigtigt for at sikre, at du får den laveste effektive dosis. Det kan være, at du ikke straks får det bedre efter, at du er begyndt med at tage din medicin for depression. Dette er sædvanligvis fordi en forbedring i en depression ikke sker før efter de første par uger. Patienter med depression bør behandles i mindst 6 måneder.
- Bulimi: den anbefalede daglige dosis er 60 mg.
- Obsessiv-kompulsiv sygdom: den anbefalede daglige dosis er 20 mg. Din læge vil vurdere og eventuelt justere din dosis efter 2 ugers behandling. I dette tilfælde kan dosis gradvis sættes op til maksimalt 60 mg om dagen. Hvis der ikke er sket nogen forbedring inden for 10 uger, bør behandling med SÆRNAVN® genovervejes.
- Børn og unge fra 8 år til 18 år med depression: behandlingen bør påbegyndes og overvåges af en specialist. Startdosis er 10 mg daglig (indgivet som 2,5 ml SÆRNAVN® oral opløsning). Efter 2 uger kan din læge forøge dosis til 20 mg daglig. Dosis bør øges forsigtigt for at sikre, at du får den laveste effektive dosis. Børn med lav vægt kan have behov for lavere dosis. Din læge bør vurdere behovet for at fortsætte behandlingen efter 6 måneder. Hvis der ikke er sket nogen forbedring, bør behandling genovervejes.

Hvis du er ældre, vil din læge øge dosis med større forsigtighed og den daglige dosis bør generelt ikke overstige 40 mg. Den maksimale dosis er 60 mg daglig.

Hvis du har et leverproblem eller tager medicin, der kan påvirke fluoxetin, kan din læge vælge at ordinere en lavere dosis eller bede dig om at tage SÆRNAVN® hver anden dag.

Indgivelsesmåde:

- Afmål den korrekte mængde medicin ved hjælp af målebægeret, sprøjte eller måleske, drik det derefter.

Hvis du tager mere SÆRNAVN® end du bør

- Kontakt straks lægen eller skadestuen, hvis du har taget mere af SÆRNAVN®, end der står i denne information, eller mere end lægen har foreskrevet.
- Tag SÆRNAVN® pakken med dig, hvis du kan.

Hvis du glemmer at tage SÆRNAVN®

- Hvis du glemmer en dosis, skal du bare tage din næste dosis ved sædvanlig tid næste dag. Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for en glemt dosis.
- Hvis du tager SÆRNAVN® på samme tidspunkt hver dag, er det lettere at huske.

Hvis du holder op med at tage SÆRNAVN®

Lad ikke være med at tage SÆRNAVN® medmindre din læge siger det. Det er vigtigt, at du fortsætter med at tage din medicin.

- Hold ikke op med at tage din medicin uden at konsultere din læge først, også selvom du føler, at du har fået det bedre.
- Vær sikker på ikke at løbe tør for kapsler.

Du kan opleve følgende påvirkninger, når du holder op med at tage SÆRNAVN®: svimmelhed, sitrende følelse (som nåle), søvnforstyrrelser (livlige drømme, mareridt, manglende evne til at sove),

følelse af uro eller opstemthed, usædvanlig træthed eller svaghed, følelse af angst, kvalme/opkastning, rysten, hovedpine.

De fleste personer oplever at symptomer, som opstår ved afslutning af SÆRNAVN® behandling er milde og forsvinder af sig selv efter få uger. Kontakt din læge, hvis du oplever symptomer, når du stopper behandlingen.

Ved afslutning af behandlingen med SÆRNAVN®, vil din læge hjælpe dig med af nedsætte din dosis langsomt over en eller to uger. Dette skulle reducere risikoen for bivirkninger efter afslutning af behandlingen.

Spørg din læge eller apotek, hvis du har yderligere spørgsmål om brugen af SÆRNAVN®.

4. HVILKE MULIGE BIVIRKNINGER SÆRNAVN® HAR

Som alle andre lægemidler kan SÆRNAVN® have bivirkninger, selvom ikke alle får bivirkninger.

- Hvis du får udslæt eller allergiske reaktion som kløe, hævede læber/tunge eller hvæsen/åndenød, skal du straks stoppe med at tage kapslerne og fortælle din læge om det.
- Hvis du føler rastløs og føler at du ikke kan sidde eller stå stille kan du have noget der kaldes akathisi, øgning af din dosis af SÆRNAVN® kan forværre dette. **Kontakt din læge**, hvis du har denne følelse.
- **Fortæl straks din læge**, hvis din hud bliver rød, danner væskefyldte vabler eller skaller. Dette er meget sjældent.

Nogle patienter har oplevet

- En kombination af symptomer (kaldet serotonin syndrom) inklusiv uforklarlig feber with hurtig vejrtrækning eller hjertefrekvens, hævelse, muskelstivhed eller rysten, forvirring, ekstrem opstemthed eller søvnighed (kun sjældent).
- Følelser af svaghed, sløvhed eller forvirring mest forekommen hos ældre personer og hos (ældre) personer i behandling med diuretika (vanddrivende).
- Forlænget og smertefuld erektion.
- Irritabilitet og ekstrem opstemthed.

Hvis en bivirkning bliver alvorlig eller du bemærker nogen form for bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel, bør du fortælle det til din læge.

Hvis du har nogen af de følgende symptomer og de bekymrer dig, fortæl det da til din læge eller apotek.

Generelt – kuldegysninger, lysfølsomhed, vægttab.

Fordøjelsessystemet – diarre og maveirritation, opkastning, fordøjelsesproblemer, synkebesvær eller en ændring i smagsoplevelse eller mundtørhed. Unormal leverfunktion er rapporteret sjældent med meget sjældne tilfælde af hepatitis.

Nervesystemet – hovedpine, søvnproblemer eller usædvanlige drømme, svimmelhed, nedsat appetit, unormalt højt humør, ukontrollerbare bevægelser, kramper, ekstrem uro, hallucinationer, atypisk vild opførsel, forvirring, opstemthed, angst, koncentrations- eller tankebesvær, panik anfald eller tanker om at gøre skade på sig selv.

Lidelser i urinveje og det reproduktive system – vandladningsbesvær eller hyppig vandladning, dårlig seksuel formåen, forlængede erektioner, mælkeproduktion.

Respirationsystemet – hals ondt, åndenød. Lungeproblemer (inklusive hævelser i slimhinder og/eller fibrose) er sjældent rapporteret.

Andre – hårtab, gaben, sløret syn, uforklarlige blå mærker eller blødninger, svedeture, hedeture, føle sig svimmel, når man rejser sig op eller led- eller muskelsmerter, lav natrium niveau i blodet.

De fleste af disse bivirkninger er forbigående ved vedvarende behandling.

Yderligere hos børn og unge (8-18 år) – fluoxetin kan forsinke vækst eller muligvis forsinke den seksuelle udvikling.

Fortæl lægen eller apoteket, hvis disse bivirkninger forværres, eller du får andre bivirkninger end dem, der står anført her i informationen.

5. HVORDAN DU OPBEVARER SÆRNAVN®

Opbevares utilgængeligt for børn.

- Anvend ikke SÆRNAVN® efter udløbsdatoen, som er angivet på pakningen.
- Må ikke opbevares over 25 °C.
- Medicinen må ikke tilføres spildevand eller husholdningsaffald. Spørg dit apotek, hvad du skal gøre ved medicin, der ikke længere er nødvendig. Disse forholdsregler er med til at beskytte miljøet.

6. YDERLIGERE OPLYSNINGER

Hvad SÆRNAVN® indeholder

Det aktive stof er fluoxetin

Øvrige indholdsstoffer er benzoesyre, saccharose, glycerol, pebermynte-essens, rensed vand..

Produktets udseende og pakningstørrelse

<[Udfyldes nationalt]>

Indehaveren af markedsføringstilladelsen og fremstiller

<[Se bilag I - Udfyldes nationalt]>

Dette lægemiddel er godkendt i EEAs medlemslande under følgende navne:

Østrig: Fluctine

Belgien: Prozac, Fontex, Fluoxetine 'Lilly'

Frankrig: Prozac, Fluoxétine Lilly

Tyskland: Fluctin

Grækenland: Ladose

Irland, Italien, Holland, Portugal, Spanien og Storbritannien: Prozac

Luxemborg: Prozac, Fontex

<[Se bilag I - Udfyldes nationalt]>

Denne indlægsseddel blev senest godkendt den 02/2004

<[Udfyldes nationalt]>

BILAG IV
BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

De nationale kompetente myndigheder sikrer med referencemedlemsstaten som koordinerende instans, at indehaverne af markedsføringstilladelseerne opfylder følgende betingelser:

1. Toksikologiske undersøgelser:

Indehaveren af markedsføringstilladelsen udfører nedenstående undersøgelser og indberetter resultaterne heraf til referencemedlemsstaten:

- En undersøgelse af unge rotter for at vurdere den neurohormonale status af hypothalamus-hypofyse-gonade-aksen under kønsmodning hos unge CD-rotter af begge køn, der behandles med fluoxetin.
- Et undersøgelse med henblik på karakterisering af udviklingen af de testikulære forandringer og disses eventuelle reversibilitet (dvs. neurohormonal og histopatologisk bedømmelse) hos unge CD-rotter af hankøn, der gives fluoxetin.
- En undersøgelse af unge rotter med henblik på karakterisering af virkningen på specificerede emotionelle adfærdsmønstre. I undersøgelsen skal fluoxetin gives til CD-rotter fra dag 33 postnatalet til dag 62, og rotterne skal vurderes i elevated zero-labyrinttest, forceret svømmetest og prepulse-hæmningstest én gang under og to måneder efter behandlingen.

2. Klinisk vurdering af fluoxetins påvirkning af kønsmodningen

- Prospektiv placebo-kontrolleret undersøgelse i NIMH-regi: Indehaverne af markedsføringstilladelseerne forpligter sig til at undersøge muligheden af at lade vurderingen af fluoxetins indvirkning på kønsmodningen hos børn fra 8 til 12 år indgå i den protokol, der udarbejdes i Institute of Mental Health (NIMH's) regi i USA, og at drøfte en forbedring af undersøgelsens design med investigatorene gennem forlængelse af opfølgingsperioden og forhøjelse af den øvre aldersgrænse for patienterne. Indehaverne af markedsføringstilladelseerne forpligter sig til at fremlægge denne protokol for referencemedlemsstaten, så snart den er til rådighed.

Indehaverne af markedsføringstilladelseerne forpligter sig endvidere til at undersøge, om der fra eksisterende registre i medlemsstaterne kan skaffes evaluerbare oplysninger om fluoxetins indvirkning på kønsmodningen.