

SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Fluoxetin WH 20 mg hylki.

2. INNIHALDSLÝSING

Hvert hylki inniheldur 20 af flúoxetíni (sem flúoxetínhýdróklóríð).

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1

3. LYFJAFORM

Hylki.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Fullorðnir:

Alvarleg þunglyndisköst.

Þráhyggju- og árattusýki.

Lotugræðgi (bulimia nervosa); Fluoxetin WH er notað til viðbótar við sálræna meðferð til að draga úr átköstum og búkhreinsun.

Börn og unglíngar frá 8 ára aldri:

Miðlungs til alvarleg þunglyndisköst, sem ekki lagast eftir 4-6 samtalsmeðferðir. Börnum og unglíngum með miðlungs til alvarlegt þunglyndi á eingöngu að gefa þunglyndislyf samhliða samtalsmeðferð.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

Fullorðnir

Alvarleg þunglyndisköst

Fullorðnir og aldraðir: Ráðlagður skammtur er 20 mg á dsólarhring. Skammta skal endurskoða og aðlaga ef þörf krefur eftir 3 til 4 vikur og síðan eftir því sem er talið klínískt viðeigandi. Þó hætta á aukaverkunum geti verið meiri hjá sumum sjúklingum við hærri skammta, má auka skammtinn smám saman upp í að hámarki 60 mg ef svörun við 20 mg er ekki fullnægjandi (sjá kafla 5.1). Til þess að halda sjúklingum á lágsta virka skammti skal aðlaga skammta gætilega eftir þörfum hvers sjúklings.

Sjúklinga með þunglyndi skal meðhöndla í a.m.k. 6 mánuði til að tryggja að þeir séu lausir við einkenni.

Þráhyggju- og árátтусýki

Fullorðnir og aldraðir: Ráðlagður skammtur er 20 mg á sólarhring. Þó hætta á aukaverkunum geti verið meiri hjá sumum sjúklingum við hærri skammta, má auka skammtinn smám saman upp í að hámarki 60 mg, ef svörun við 20 mg eftir tveggja vikna meðferð er ekki fullnægjandi.

Ef enginn bati sést innan 10 vikna, skal endurmeta meðferð með flúoxetíni. Ef góðri svörun hefur verið náð, má halda meðferð áfram með skömmtum sem aðlagðir eru að þörfum hvers og eins. Engar kerfisbundnar rannsóknir hafa verið gerðar til að ákvarða hve lengi skal halda meðferð með flúoxetíni áfram. Þráhyggju- og árátтусýki er langvinnt ástand og því er æskilegt að halda meðferð áfram í meira en 10 vikur hjá sjúklingum sem svara henni. Til þess að halda sjúklingum á lægsta virka skammti skal aðlaga skammta gætilega eftir þörfum hvers sjúklings. Þörf fyrir meðferð skal endurmetin reglulega. Sumir lækna ráðleggja sálræna atferlismeðferð samhliða hjá sjúklingum sem hefur gengið vel á lyfjameðferð.

Ekki hefur verið sýnt fram á langtímaverkun (meira en 24 vikur) við þráhyggju- og árátтусýki.

Lotugræðgi

Fullorðnir og aldraðir: Ráðlagður sólarhringskammtur er 60 mg.

Ekki hefur verið sýnt fram á langtímaverkun (meira en 3 mánuði) gegn lotugræðgi.

Allar ábendingar

Ráðlagðan skammt má auka eða minnka.

Skammtar hærri en 80 mg/sólarhring hafa ekki verið metnir með kerfisbundnum hætti

Börn - Börn og unglingar frá 8 ára og upp úr (miðlungs eða alvarleg þunglyndisköst)

Upphaf meðferðar og eftirlit á að vera í höndum sérfræðings. Upphafsskammtur er 10 mg á sólarhring gefið sem 2,5 ml af mixtúru, lausn. Skammtaaðlögun skal framkvæmd með varúð á grundvelli einstaklingsbundinnar svörunar til að gefa lægsta virkan skammt.

Eftir eina til tvær vikur er hægt að auka skammt upp í 20 mg á sólarhring. Reynsla af skömmtum yfir 20 mg er takmörkuð úr klínísku rannsóknum. Aðeins eru til takmörkuð gögn um meðferðir sem ná fram yfir 9 vikur.

Börn með lága líkamsþyngd:

Vegna hærri plasmagilda hjá börnum sem eru með lága líkamsþyngd getur verið að læknaði áhrif lyfsins náist með lægri skömmtum (sjá kafla 5.2).

Hjá börnum sem svara meðferð skal leggja mat á áframhaldandi meðferð eftir 6 mánuði. Ef klínískur bati hefur ekki náðst eftir 9 vikna meðferð á að endurskoða meðferðina.

Aldraðir

Ráðlagt er að gæta varúðar þegar skammtar eru auknir og sólarhringskammturinn skal almennt ekki fara yfir 40 mg. Ráðlagður hámarksskammtur er 60 mg/sólarhring

Skert lifrarstarfsemi

Íhuga skal lægri skammta og lægri skammtatíðni (t.d. 20 mg annan hvern dag) hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 5.2), eða hjá sjúklingum þar sem lyf notuð samhliða geta hugsanlega haft milliverkanir við Fluoxetin WH (sjá kafla 4.5).

Fráhvarfseinkenni þegar meðferð með Fluoxetin WH er hætt: Forðast skal að hætta meðferð skyndilega. Þegar meðferð með Fluoxetin WH er hætt skal minnka skammta smám saman á a.m.k. viku til tveggja vikna tímabili til að draga úr hættunni á fráhvarfseinkennum (sjá kafla 4.4 og 4.8). Ef óþolandi einkenni koma fram í kjölfar skammtalækkunar eða þegar meðferð er hætt, má íhuga að hefja aftur notkun skammtsins sem áður var notaður. Síðan getur læknað haldið áfram að minnka skammtinn, en hæggar.

Lyfjagjöf

Til inntöku.

Flúoxetín má gefa sem stakan skammt eða aðskilda skammta, með eða á milli máltíða.

Þegar skömmtun er hætt eru virk efni áfram í líkamanum vikum saman. Þetta skal hafa í huga þegar meðferð er hafin eða henni hætt.

Lyfjaformin hylki og mixtúra eru lífeðlisfræðilega jafngild.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

Ekki má nota flúoxetín samhliða óafturkræfum, ósértækum MAO-hemlum (t.d. ípróníazíði) (sjá kafla 4.4 og 4.5).

Ekki má nota flúoxetín samhliða metóprólóli, sem notað er við hjartabilun (sjá kafla 4.5).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Börn - Börn og unglingar yngri en 18 ára

Sjálfsvígstengd hegðun (sjálfsvígstilraunir og sjálfsvígshugsanir), og óvild (aðallega árásgirni, mótþróakennd hegðun og reiði) komu oft fram í klínískum rannsóknum hjá börnum og unglungum í meðferð með þunglyndislyfjum samanborið við þá sem fengu meðferð með lyfleysu. Flúoxetín WH á einungis að nota til að meðhöndla börn og unglunga milli 8 og 18 ára sem greinst hafa með miðlungu til alvarlegt þunglyndi en ekki við öðrum ábendingum. Ef ákvörðun um meðferð sjúklings er samt sem áður tekin af klínískum ástæðum, skal hafa nákvæmt eftirlit með framkomu sjálfsvígseinkenna hjá sjúklinginum. Auk þess liggja aðeins fyrir takmarkaðar upplýsingar varðandi langtímaáhrif á öryggi hjá börnum og unglungum, þ.m.t. áhrif á vöxt, kynþroska og vitrænan, tilfinningalegan og hegðunarþroska (sjá kafla 5.3).

Í klínískri rannsókn sem náði yfir 19 vikna tímabil kom í ljós að dró úr vexti og þyngdaraukningu hjá börnum og unglungum sem voru meðhöndluð með flúoxetíni (sjá kafla 5.1). Ekki er vitað hvort þetta hafi áhrif á endanlega hæð á fullorðinsárum. Ekki er hægt að útiloka seinkun á kynþroska (sjá kafla 5.3 og 4.8). Fylgjast á vandlega með vexti og framvindu kynþroska (hæð, þyngd og TANNER-kvarða) bæði fyrir og eftir meðferð með flúoxetíni. Ef dregið hefur úr einhverju af framangreindu á að íhuga tilvísun til barnalæknis.

Í klínískum rannsóknum hjá börnum var oft tilkynnt um geðhæð (mania) og ólmhug (hypomania) (sjá kafla 4.8). Því er ráðlagt að hafa reglulegt eftirlit með einkennum geðhæðar/ólmhugs.

Stöðva skal meðferð með flúoxetíni ef sjúklingar fara inn í geðhæðarfasa.

Það er mikilvægt að lækurinn ræði ítarlega um áhættur og ávinning meðferðarinnar við barnið/unglinginn og/eða foreldrana.

Sjálfsvíg/sjálfsvígshugmyndir eða klínísk versnun

Aukin hætta á sjálfsvígshugsunum, sjálfsskaða og sjálfsvígum fylgir þunglyndi. Sú hætta er viðvarandi þar til umtalsverðum bata er náð. Eftir að meðferð hefst þarf að fylgjast náið með sjúklingum því nokkrar vikur geta liðið þar til bati næst. Almenn klínísk reynsla af notkun þunglyndislyfja sýnir að hætta á sjálfsvíg getur aukist á fyrri stigum bata.

Sjálfsvígstengd hegðun getur einnig fylgt öðrum geðsjúkdómum sem Fluoxetin WH gæti verið ávísað við. Að auki geta verið sjúkdómatengsl milli þeirra og alvarlegs þunglyndis. Sömu varúðarráðstafanir á því að gera þegar sjúklingar sem haldnir eru alvarlegu þunglyndi eru meðhöndlaðir og þegar sjúklingar sem haldnir eru öðrum geðsjúkdómum eru meðhöndlaðir.

Aukin hættu á sjálfsvígshugsunum og sjálfsvígstilraunum er hjá sjúklingum sem hafa sögu um sjálfsvígstengda hegðun eða hugsanir og þeim sem hafa mótað hugmyndir um sjálfsvíg í marktækum mæli áður en lyfjameðferð hefst og þarf að fylgjast náið með þeim meðan meðferðin varir. Safngreining klínískra rannsókna á þunglyndislyfjum hjá fullorðnum með geðsjúkdóma, með lyfleysu sem viðmið, sýndi aukna hættu á sjálfsvígstengdri hegðun hjá sjúklingum yngri en 25 ára. Viðhafa á náið eftirlit með sjúklingum sem meðhöndlaðir eru með lyfinu, einkum þeim sem eru í aukinni hættu, sérstaklega í upphafi meðferðar og eftir skammtabreytingar.

Sjúklingi (og þeim sem annast hann) skal bent á að fylgjast þarf með hvort einkenni klínískrar versunar, sjálfsvígshegðun eða hugmyndir eða óvenjulegar breytingar á hegðun koma fram og að leita þá tafarlaust til læknis.

Áhrif á hjarta- og æðakerfið

Tilkynnt hefur verið um lengingu QT-bils og sleglasláttartruflanir, þ.m.t. *torsade de pointes*, eftir markaðssetningu lyfsins (sjá kafla 4.5, 4.8 og 4.9).

Gæta á varúðar þegar flúoxetín er notað handa sjúklingum með kvilla svo sem meðfædda lengingu QT-bils, arfgenga lengingu QT-bils eða aðra klíníska kvilla sem auka líkur á hjartsláttartruflunum (t.d. litla þéttni kalíums í blóði, litla þéttni magnesíums í blóði, hægslátt, brátt hjartaáfall eða hjartabilun) eða aukna útsetningu fyrir flúoxetíni (t.d. lifrabilun), eða samhliða notkun lyfja sem þekkt eru að valda lengingu á QT-bili og/eða *torsade de pointes* (sjá kafla 4.5).

Við meðhöndlun sjúklunga með stöðugan hjartasjúkdóm á að íhuga að gera hjartarafrit áður en meðferð hefst.

Ef einkenni hjartsláttartruflana koma fram meðan á meðferð stendur á að gera hlé á meðferðinni og gera hjartarafrit.

Óafturkræfir og ósértækir mónóamínóoxídasahemlar (t.d. ípróníazíð)

Tilkynnt hefur verið um nokkur tilvik alvarlegra og stundum banvænna viðbragða hjá sjúklingum sem fengu SSRI-lyf samhliða óafturkræfum og ósértækum MAO-hemli.

Þessi tilvik minntu á serótónínheilkenni (sem getur líkst (og verið greint sem) illkynja sefunarheilkenni). Sjúklinga sem fá slík einkenni er hægt að meðhöndla með cýpróheptadíni eða dantróleni. Einkenni milliverkana við MAO-hemla eru m.a.: ofurhiti, stífni, vöðvarkrakampi, ójafnvægi í ósjálfráða taugakerfinu hugsanlega ásamt öðrum sveiflum á lífsmörkum, breytingum á andlegu ástandi m.a. rugl, pirringur og mikill æsingur sem geta þróast í óráð og dá.

Af þessum ástæðum má ekki gefa flúoxetín samhliða óafturkræfum og ósértækum MAO-hemli (sjá kafla 4.3). Vegna þess að áhrifin af síðarnefndu lyfjunum endast í tvær vikur má ekki hefja meðferð með flúoxetíni fyrr en tveimur vikum eftir meðferð með óafturkræfum og ósértækum MAO-hemli. Eins eiga að líða a.m.k. 5 vikur eftir að meðferð með flúoxetíni er hætt áður en meðferð með óafturkræfum og ósértækum MAO-hemli er hafin.

Serótónínheilkenni eða viðbrögð sem minna á illkynja sefunarheilkenni

Mjög sjaldan hefur verið greint frá þróun serótónínheilkennis eða viðbragða sem minna á illkynja sefunarheilkenni í tengslum við meðferð með flúoxetíni, sérstaklega þegar það er gefið samhliða 6 öðrum serótónvirkum (m.a. L-tryptófani) og/eða geðrofslyfjum (sjá kafla 4.5). Vegna þess að þessi heilkenni geta leitt til hugsanlega lífshættulegra aðstæðna, skal hættu meðferð með flúoxetíni ef slík tilvik koma fram. Þessi viðbrögð koma fram sem samsafn einkenna svo sem ofurhita, stífni, vöðvarkrakampa, ójafnvægi í ósjálfráða taugakerfinu ásamt hugsanlega hröðum sveiflum á lífsmörkum, breytingum á andlegu ástandi þ.m.t. rugl, pirringur og verulegur æsingur sem þróast áfram í óráð eða dá. Hefja skal stuðningsmeðferð gegn einkennum.

Gedhæð

Gæta skal varúðar við notkun þunglyndislyfja hjá sjúklingum með sögu um gedhæð/ólmgug. Eins og á við um öll þunglyndislyf skal hættu notkun flúoxetíns hjá öllum sjúklingum sem fara í gedhæðarfasa.

Blæðingar

Greint hefur verið frá óeðlilegum blæðingum í húð svo sem flekkblæðingum og purpura við notkun sértækra serótónínendurupptökuhemla. Sjaldan hefur verið tilkynnt um flekkblæðingu sem aukaverkun af flúoxetíni. Mjög sjaldan hefur verið greint frá öðrum tegundum blæðinga (t.d. frá legi, í meltingarfærum og öðrum blæðingum í húð eða slímhúð). Ráðlagt er að gæta varúðar hjá sjúklingum sem taka sértæka serótónínendurupptökuhemla, sértaklega við samhliðanotkun segavarnarlyfja til inntöku, lyfja sem vitað er að hafa áhrif á samloðun blóðflagna (t.d. óhefðbundin geðrofslyf svo sem klózapín, fentíazínafleiður, flest þríhringlaga þunglyndislyf, asetýlsalicýlsýra, bólgueyðandi gigtarlyf (NSAID)) eða önnur lyf sem geta aukið hættu á blæðingum svo og hjá sjúklingum með sögu um blæðingakvilla (sjá kafla 4.5).

Serótónín endurupptökuhemlar (SSRI)/serótónín-noradrenalin endurupptökuhemlar (SNRI) geta aukið hættu á blæðingum eftir fæðingu (sjá kafla 4.6, 4.8).

Flog

Hætta á flogum er hugsanleg við notkun þunglyndislyfja. Því skal gæta varúðar þegar notkun flúoxetíns, eins og annarra þunglyndislyfja, er hafin hjá sjúklingum með sögu um flog. Hætta skal meðferð hjá öllum sjúklingum sem fá flog eða ef tíðni floga eykst. Forðast skal notkun flúoxetíns hjá sjúklingum með hvikula krampasjúkdóma/flogaveiki og hafa skal nákvæmt eftirlit hjá sjúklingum með flogaveiki sem haldið er niðri (sjá kafla 4.5).

Raflostsmeðferð (electroconvulsive therapy, ECT)

Í mjög sjaldgæfum tilvikum hefur verið tilkynnt um langvarandi krampa við raflostsmeðferð, og á því að gæta varúðar ef henni er beitt.

Tamoxifen

Flúoxetín, öflugur CYP2D6 hemill, getur valdið minni þéttni endoxifens, sem er eitt mikilvægasta virka umbrotsefni tamoxifens. Því skal forðast eins og hægt er að nota flúoxetín meðan á tamoxifenmeðferð stendur (sjá kafla 4.5).

Hvíldaróþol/skynhreyfióeirð

Notkun flúoxetín hefur verið tengd hvíldaróþoli, sem einkennist af verulega óþægilegu og erfiðu eirðarleysi og þörf fyrir hreyfingu oft ásamt því að geta hvorki setið eða staðið kyrr. Mestar líkur eru á að þetta komi fram á fyrstu vikum meðferðar. Hjá sjúklingum sem fá þessi einkenni getur verið skaðlegt að auka skammtinn.

Sykursýki

Meðferð með sértækum serótónínendurupptökuhemlum getur breytt blóðsykursstjórn hjá sjúklingum með sykursýki. Of lágur blóðsykur hefur komið fram meðan á meðferð með flúoxetíni stendur og of hár blóðsykur hefur komið fram þegar meðferð er hætt. Aðlaga gæti þurft skammta af insúlíni og/eða sykursýkislyfjum til inntöku.

Lifrar-/nýrnastarfsemi

Flúoxetín er að verulegu leyti umbrotið í lifrinni og skilið út um nýru. Lægri skammtur, t.d. gjöf annan hvern dag, er ráðlagður fyrir sjúklinga með verulega skerðingu á lifrarstarfsemi.

Þegar flúoxetín 20 mg/sólarhring voru gefin í 2 mánuði kom ekki fram neinn munur á plasmagildum flúoxetíns eða norflúoxetíns hjá sjúklingum með alvarlega nýrnabilun (GFR < 10 ml/mín), þ.e. blóðskilunarsjúklingum og viðmiðunarhópi með eðlilega nýrnastarfsemi.

Útbrot og ofnæmisviðbrögð

Greint hefur verið frá útbrotum, bráðaofnæmisviðbrögðum og ágengum altækum (systemic) einkennum, stundum alvarlegum (í húð, nýrum, lifur eða lungum). Ef útbrot eða önnur ofnæmisviðbrögð koma fram, skal hætta sjöf flúoxetíns ef ekki er hægt að rekja viðbrögðin til annarra orsakavalda.

Þyngdartap

Dæmi eru um að sjúklingar hafi léttst í kjölfarið á töku flúóxetíns, en það er yfirleitt í hlutfalli við líkamsþyngd í upphafi.

Fráhvarfseinkenni þegar meðferð með SSRI-lyfjum er hætt

Fráhvarfseinkenni þegar meðferð er hætt eru algeng, einkum ef meðferð er hætt skyndilega (sjá kafla 4.8). Í klínískum rannsóknum komu fram aukaverkanir þegar meðferð var hætt hjá u.þ.b. 60% sjúklinga bæði í flúóxetín- og lyfleysuhópnum. Af þessum aukaverkunum voru 17% í flúóxetínhópnum og 12% í lyfleysuhópnum alvarlegar í eðli sínu.

Hættan á fráhvarfseinkennum getur ráðist af nokkrum þáttum, þ.m.t. lengd meðferðar og skömmtum og hraða skammtalækkunar. Sundl, skyntruflanir (þ.m.t. náladofi), svefntruflanir (þ.m.t. svefnleysi og ákafir draumar), þróttleysi, æsingur eða kvíði, ógleði og/eða uppköst, skjálfti og höfuðverkur eru algengustu aukaverkanirnar sem greint er frá. Almennt eru þessi einkenni væg til miðlungi alvarleg, en geta hins vegar verið alvarleg hjá sumum sjúklingum. Þau koma yfirleitt fram á fyrstu dögnum eftir að meðferð var hætt. Þessi einkenni ganga almennt til baka af sjálfu sér innan 2 vikna, þó hjá sumum einstaklingum geti þau verið langvinn (2-3 mánuðir eða meira). Því er ráðlagt að hætta meðferð með Fluoxetin WH smám saman þegar meðferð er hætt á a.m.k. viku eða tveggja vikna tímabili, samkvæmt þörfum sjúklingsins (sjá „Fráhvarfseinkenni þegar meðferð með Fluoxetin WH er hætt“ í kafla 4.2).

Kynlífstruflun

Sértækir serótónín-endurupptökuhemlar (SSRI)/serótónín noradrenalín-endurupptökuhemlar (SNRI) geta valdið einkennum kynlífstruflunar (sjá kafla 4.8). Borist hafa tilkynningar um langvarandi kynlífstruflun þar sem einkennin eru enn til staðar þrátt fyrir að notkun SSRI-/SNRI-lyfja sé hætt.

Ljósopsvíkkun

Tilkynnt hefur verið um ljósopsvíkkun við meðferð með flúóxetíni og því á að gæta varúðar við ávísun flúóxetíns til sjúklinga með hækkaðan augnþrýsting og sjúklinga sem eiga á hættu að fá bráða þrönghornsgláku.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Helmingunartími: Hafa skal í huga langan helmingunartíma bæði flúóxetíns og norflúóxetíns (sjá kafla 5.2) við mat á milliverkunum tengdum lyfhrifum og lyfjahvörfum (t.d. þegar skipt er af flúóxetíni yfir á önnur þunglyndislyf).

Samsetningar sem ekki má nota saman

Óafturkræfir, ósértækir MAO-hemlar (t.d. ípróníazíð): Tilkynnt hefur verið um nokkur tilvik alvarlegra og stundum banvænna viðbragða hjá sjúklingum sem fengu SSRI-lyf samhliða óafturkræfum, ósértækum MAO-hemli.

Þessi tilvik minntu á serótónínheilkenni (sem getur líkst (og verið greint sem) illkynja sefunarheilkenni). Sjúklinga sem fá slík einkenni er hægt að meðhöndla með cypróheptadíni eða dantróleni. Einkenni milliverkana við MAO-hemla eru m.a.: ofurhiti, stífni, vöðvarkkjakrampi, ójafnvægi í ósjálfráða taugakerfinu hugsanlega ásamt öðrum sveiflum á lífsmörkum, breytingum á andlegu ástandi m.a. rugl, þirringur og mikill æsingur sem geta þróast í óráð og dá.

Af þessum ástæðum má ekki gefa flúóxetín samhliða óafturkræfum, ósértækum MAO-hemli (sjá kafla 4.3). Vegna þess að áhrifin af síðarnefndu lyfjunum endast í tvær vikur má ekki hefja meðferð með flúóxetíni fyrr en tveimur vikum eftir meðferð með óafturkræfum, ósértækum MAO-hemli. Eins eiga að líða a.m.k. 5 vikur eftir að meðferð með flúóxetíni er hætt áður en meðferð með óafturkræfum og ósértækum MAO-hemli er hafin.

Metóprólól við hjartabilun: Hætta á aukaverkunum af metóprólóli, þ.m.t. miklum hægslætti, getur verið aukin vegna hömlunar á umbrotum þess af völdum flúóxetíns (sjá kafla 4.3).

Samsetningar sem ekki eru ráðlagðar

Tamoxifen: Í birtum vísindagreinum hefur verið tilkynnt um lyfjafræðilegar milliverkanir milli CYP2D6-hemla og tamoxifens, sem birtast sem minnkun um 65-75% á plasmagildum endoxifens, sem

er eitt virkasta umbrotsefni tamoxifens. Í nokkrum rannsóknum hefur verið tilkynnt um minnkuð áhrif tamoxifens við notkun samhliða tilteknum SSRI-þunglyndislyfjum. Vegna þess að ekki er hægt að útiloka að áhrif tamoxifens minnki á að forðast notkun lyfsins samhliða öflugum CYP2D6-hemlum (þ.m.t. flúoxetín) ef þess er kostur (sjá kafla 4.4).

Áfengi: Flúoxetín jók hvorki blóðgildi áfengis né áhrif áfengis í hefðbundnum rannsóknum. Neysla áfengis samhliða SSRI-lyfjum er þó ekki ráðlögð.

MAOI-A-hemlar, þ.m.t. línezólíð og metýltiónínklóríð (metýlenblátt): Hætta á serótónínheilkenni, þ.m.t. niðurgangi, hraðslætti, svitakófi, skjálfta, rugli eða dáí. Ef notkun þessara virku efna samhliða flúoxetíni er óhjákvæmileg á að fylgjast náið með sjúklingnum klínískt og hefja meðferð með minnstu ráðlögðu skömmtum af þessum virku efnum (sjá kafla 4.4).

Mekvitazín: Hætta á aukaverkunum sem tengjast mekvitazíni (svo sem lengingu QT-bils) getur aukist vegna þess að flúoxetín hemur umbrot þess.

Samsetningar sem krefjast varúðar

Fenýtóín: Breytingar á blóðgildum hafa komið fram við notkun samhliða flúoxetíni. Í sumum tilvikum hafa einkenni eiturvekana komið fram. Íhuga skal að gæta varúðar við skammtahækkun lyfsins sem gefið er samhliða og að hafa eftirlit með klínísku ástandi.

Serótónvirk lyf (litíum, tramadol, triptan-lyf, tryptófan, selegilín (MAOI-B), jóhannesarjurt (*Hypericum perforatum*)): Greint hefur verið frá vægu serótónínheilkenni þegar SSRI-lyf voru gefin samhliða lyfjum sem einnig hafa serótónínvirk áhrif. Því á að gæta varúðar við notkun flúoxetíns samhliða þessum lyfjum og viðhafa nákvæmara og tíðara klínískt eftirlit (sjá kafla 4.4).

Lenging QT-bils: Ekki hafa verið gerðar rannsóknir á milliverkunum á lyfhrif og lyfjahvörf milli flúoxetíns og annarra lyfja sem lengja QT-bil. Ekki er hægt að útiloka samlegðaráhrif af flúoxetíni og slíkum lyfjum. Því á að gæta varúðar við samhliðanotkun flúoxetíns og lyfja sem lengja QT-bil, svo sem lyfja við hjartsláttartruflunum í flokki IA og III, geðlyfja (t.d. fentíazínafleiða, pímozíð, halóperidól), þríhringlaga þunglyndislyfja, tiltekinna sýklalyfja (t.d. sparflóxacíns, moxiflóxacíns, erýtrómýcíns IV, pentamidíns), malaríulyfja, einkum halofantríns, og tiltekinna andhistamína (astemizóls, mizolastíns) (sjá kafla 4.4, 4.8 og 4.9).

Lyf sem hafa áhrif á blóðstorknun (segavarnarlyf til inntöku, óháð verkunarhætti, lyf sem hamla samloðun blóðflagna, þ.m.t. asetýlsalisýlsýra og NSAID-lyf): Aukin blæðingarhætta. Hjá sjúklingum sem fá segavarnarlyf til inntöku á að viðhafa klínískt eftirlit og fylgjast náið með INR. Viðeigandi getur verið að breyta skömmtum meðan á meðferð með flúoxetíni stendur og eftir að henni lýkur (sjá kafla 4.4 og 4.8).

Cýpróheptadín: Tilkynnt hefur verið um einstök tilvik þar sem þunglyndishamlandi áhrif flúoxetíns minnkuðu við samhliðanotkun cýpróheptadíns.

Lyf sem valda natríumlækkun í blóði: Natríumlækkun í blóði er aukaverkun af flúoxetíni. Notkun lyfsins samhliða öðrum lyfjum sem tengjast natríumlækkun í blóði (t.d. þvagræsilyfjum, desmópressíni, karbamazepíni og oxkarbazepíni) getur leitt til aukinnar hættu (sjá kafla 4.8).

Lyf sem lækka flogaþröskuld: Krampar eru aukaverkun af flúoxetíni. Notkun lyfsins samhliða öðrum lyfjum sem geta lækkað flogaþröskuld (t.d. þríhringlaga þunglyndislyfja, annarra SSRI-lyfja, fenótíazín-lyfja, bútýrófenón-lyfja, meflókíns, klórókíns, búprópíons, tramadóls) getur leitt til aukinnar hættu.

Önnur lyf sem eru umbrotin af CYP 2D6: Flúoxetín er öflugur hemill á CYP 2D6 ensímið og því getur samhliðameðferð með lyfjum sem einnig eru umbrotin af þessu ensímkerfi valdið milliverkunum. Þetta á einkum við um lyf sem hafa þröngan lækningalegan stuðul (svo sem flekaíníð, própafenon og nebivolól) og lyf sem stilla þarf skammta fyrir, en einnig atomoxetín, karbamazepín, þríhringlaga

þunglyndislyf og risperidón. Hefja á notkun þeirra eða stilla skammta við lægri enda skammtabilsins. Þetta getur einnig átt við ef flúóxetín hefur verið tekið á síðastliðnum 5 vikum.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Meðganga

Sumar faraldsfræðilegar rannsóknir benda til aukinnar hættu á göllum í hjarta og æðakerfi ef barnshafandi kona hefur tekið flúóxetín á fyrstu 3 mánuðum meðgöngu. Orsökina er óþekkt. Í heildina benda gögnin til þess að áhætta þess að eignast barn með galla í hjarta eða æðakerfi eftir útsetningu fyrir flúóxetíni í móðurkviði sé í kringum 2/100 borið saman við áætlað hlutfall slíkra galla við fæðingar almennt er u.þ.b. 1/100.

Faraldsfræðilegar rannsóknir hafa bent til þess að notkun sértækra serótónínendurupptökuhemla á meðgöngu, sérstaklega seint á meðgöngu, geti leitt til aukinnar hættu á langvinnum lungnaháþrýstingi hjá nýburum (PPHN). Áhættan sem kom í ljós var u.þ.b. 5 tilvik á hverjar 1.000 meðgöngur. Hjá þeim sem ekki nota sértæka serótónínendurupptökuhemla koma fram u.þ.b. 1 til 2 tilvik af langvinnum lungnaháþrýstingi hjá nýburum við hverjar 1.000 meðgöngur.

Ekki má nota flúóxetín á meðgöngu nema að klínískt ástand konunnar sé þannig að hún þarfnist meðferðar með flúóxetíni og hugsanlegur ávinningur réttlæti hugsanlega áhættu fyrir fóstrið. Forðast skal að stöðva meðferð snögglega á meðgöngu (sjá kafla 4.2 „Skammtar og lyfjagjöf“). Ef flúóxetín er notað á meðgöngu skal gæta varúðar, einkum seint á meðgöngu eða rétt fyrir fæðingu vegna þess að greint hefur verið frá eftirtöldum áhrifum hjá nýburum: þirringi, skjálfta, slekju, viðvarandi gráti, erfiðleikum við að sjúga eða að sofa. Þessi einkenni geta bent til annað hvort serótónvirkra áhrifa eða fráhrarfseinkenna. Tíminn þar til þessi einkenni koma fram eða hve lengi þau vara getur tengst hinum langa helmingunartíma flúóxetíns (4-6 dagar) og virks umbrotsefnis þess norflúóxetíns (4-16 dagar).

Gögn fengin úr áhorfsrannsókn benda til aukinnar hættu (minna en tvöfalt meiri hættu) á blæðingum eftir fæðingu við notkun serótónín endurupptökuhemla (SSRI)/serótónín-noradrenalín endurupptökuhemla síðasta mánuði fyrir fæðingu (sjá kafla 4.4, 4.8).

Brjóstgjöf

Vitað er að flúóxetín og umbrotsefni þess norflúóxetíns skiljast út í brjóstamjólki. Greint hefur verið frá aukaverkunum hjá brjóstmylkingum. Ef meðferð með flúóxetíni er talin nauðsynleg, skal íhuga að hætta brjóstgjöf. Ef brjóstgjöf er hins vegar haldið áfram skal ávísa lægsta virka skammti af flúóxetíni.

Frjósemi

Dýrarannsóknir hafa sýnt að flúóxetín getur haft áhrif á gæði sæðis (sjá kafla 5.3). Greint hefur verið frá tilvikum hjá mönnum, við notkun sumra sértækra serótónínendurupptökuhemla, þar sem áhrif á gæði sæðis hafa reynst afturkræf.

Áhrif á frjósemi hjá mönnum hafa ekki komið fram enn sem komið er.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Fluoxetin WH hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

Þó flúóxetín hafi ekki reynst hafa áhrif á skynhreyfigetu heilbrigðra sjálfboðaliða, geta öll geðlyf skert dómgreind eða færni. Sjúklingum skal ráðlagt að forðast akstur eða stjórnun hættulegra véla þar til þeir eru nokkuð vissir um að hæfni þeirra sé óskert.

4.8 Aukaverkanir

a. Samantekt á upplýsingum um öryggi

Þær aukaverkanir sem oftast var tilkynnt um hjá sjúklingum sem fengu meðferð með flúoxetíni voru höfuðverkur, ógleði, svefnleysi, þreyta og niðurgangur. Dregið getur úr aukaverkunum og tíðni þeirra lækkað við áframhaldandi meðferð og þær leiða almennt ekki til þess að meðferð sé hætt.

b. Tafla yfir aukaverkanir

Taflan hér fyrir neðan sýnir þær aukaverkanir sem komið hafa fram við meðferð með flúoxetíni hjá börnum og fullorðnum. Sumar þessara aukaverkana eru sameiginlegar öðrum SSRI-lyfjum.

Tíðnin sem sýnd er hefur verið reiknuð út frá klínískum rannsóknum á fullorðnum (n = 9297) og tilkynningum eftir markaðssetningu lyfsins.

Tíðniflokkar: Mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), tíðni ekki þekkt.

Mjög algengar	Algengar	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar	Tíðni ekki þekkt
Blóð og eitlar				
			Blóðflagnafæð Daufkyrningafæð Hvítfrumnafæð	
Ónæmiskerfið				
			Bráðaofnæmisviðbrögð Sermissótt	
Innkirtlar				
			Ófullnægjandi seyting þvagtemprunarhormóns	
Efnaskipti og næring				
	Minnkuð matarlyst ¹		Natríumlækkun í blóði	
Geðræn vandamál				
Svefnleysi ²	Kvíði Taugaveiklun Órói Spenna Minnkuð kynhvöt ³ Svefntruflanir Óeðlilegir draumar ⁴	Sjálfsvarf (depersonalisation) Gleðitilfinning Sæluvíma Óeðlilegar hugsanir Óeðlileg fullnæging ⁵ Tannagnístran Sjálfsvígshugsanir og sjálfsvígshögðun ⁶	Ólmhugur Geðhæð Ofskynjanir Æsingur Kvíðaköst Rugl Stam Árásarhneigð	
Taugakerfið				
Höfuðverkur	Skert einbeiting Sundl Bragðtruflun Svefnhöfgi Syfja ⁷ Skjálfti	Skynhreyfiofyrirgengi (psychomotor hyperactivity) Hreyfingartregða Hreyfiglöp Jafnvægistruflun Vöðvarkrakampi Minnisskerðing	Flog Hvíldaróþol Síðkomin hreyfitruflun (buccoglossal syndrome) Serótónínheilkenni	
Augu				
	Þokusýn	Ljósopsvíkkun		
Eyru og vöndarhús				
		Eyrnasuð		
Hjarta				
	Hjartsláttarón		Sleglasláttartruflanir,	

	ot Lengt QT-bil á hjartarafriti (QTcF \geq 450 msek) ⁸		þ.m.t. <i>Torsades de pointes</i>	
Æðar				
	Roði ⁹	Lágþrýstingur	Æðabólga Æðavíkkun	
Öndunarfæri, brjósthol og miðmætti				
	Geispi	Mæði Blóðnasir	Kokbólga Aukaverkanir frá lungum (bólguvörðun af mismunandi vefjafræðilegum toga og/eða bandvefsmýndun) ¹⁰	
Meltingarfæri				
Niðurgangur Ógleði	Uppköst Meltingartrufl anir Munnþurrkur	Kyngingartregða Blæðingar í meltingarfærum ¹¹	Verkur í vélinda	
Lifur og gall				
			Afbrigðileg lifrabólga	
Húð og undirhúð				
	Útbrot ¹² Ofsakláði Kláði Aukin svitamýndun	Hárlos Aukin tilhneiging til marbletta Kaldur sviti	Ofsabjúgur Flekkblæðing Ljósnaemi Purpuri Regnbogaroðasótt Stevens-Johnsons heilkenni Eitrunardreplos húðþekju (Lyells heilkenni)	
Stoðkerfi og stoðvefur				
	Liðverkir	Vöðvakippir	Vöðvaverkir	
Nýru og þvaggfæri				
	Tíð þvaglát ¹³	Þvaglátstregða	Þvagteppa Þvaglátstruflun	
Æxlunarfæri og brjóst				
	Blæðing úr leggöngum ¹⁴ Ristruflanir Truflanir á sáðláti ¹⁵	Truflanir á kynlífi	Sjálfvakið mjólkurrennsli Aukið magn prólaktíns í blóði Standpína	Blæðingar eftir fæðingu*
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað				
Þreyta ¹⁶	Taugaveiklun Kuldahrollur	Slappleiki Óeðlileg líðan Kuldatilfinning Hitatilfinning	Blæðingar úr slímhúð	
Investigations				
	Þyngdartap	Hækkuð gildi transamínasa Hækkuð gildi gammaglútamýltransferas a		

- 1 Þ.m.t. lystarleysi
- 2 Þ.m.t. að vakna snemma að morgni, erfiðleikar við að sofna (bæði í upphafi og að nóttu)
- 3 Þ.m.t. skortur á kynlöngun
- 4 Þ.m.t. martraðir
- 5 Þ.m.t. skortur á fullnægingu
- 6 Þ.m.t. fullframið sjálfsvíg, þunglyndi með sjálfsvígshugsunum, sjálfsskaði af ásetningi, sjálfsskaðahugsanir, sjálfsvígshegðun, sjálfsvígshugsanir, sjálfsvígstilraunir, óhugnanlegar (morbid) hugsanir, sjálfsskaðahegðun. Þessi einkenni geta stafað af undirliggjandi sjúkdómi
- 7 Þ.m.t. svefnsækni (hypersomnia), deyfð
- 8 Byggt á hjartarafritum í klínískum rannsóknum
- 9 Þ.m.t. hitakóf
- 10 Þ.m.t. samfallið lunga, millivefslungnasjúkdómur, lungnabólga (pneumonitis)
- 11 Felur oftast í sér blæðingu úr tannholdi, blóðug uppköst, blóðhægðir (hematochezia), blæðingu frá endaparmi, niðurgang með blæðingu, sortusaur (melaena) og blæðandi magasár
- 12 Þ.m.t. roðapöt, flagnandi útbrot, hitaútbrot, útbrot, útbrot með roða, útbrot í hásekkjum, útbreidd útbrot, dröfnuútbrot, upphleypt dröfnuútbrot, mislingalík útbrot, upphleypt útbrot, kláðaútbrot, blöðruútbrot, roðapöt um nafla
- 13 Þ.m.t. tíð þvaglát (pollakisuria)
- 14 Þ.m.t. blæðing frá leghálsi, vanstarfsemi legs, blæðing frá legi, blæðing frá kynfærum, asa- og millitíðablæðingar (menometrorrhagia), asatíðir, millitíðablæðingar, stuttur tíðahringur (polymenorrhea), blæðingar eftir tíðahvörf, blæðing í leggöngum
- 15 Þ.m.t. ekkert sáðlát, óeðlilegt sáðlát, snemmbúið sáðlát, seinkun á sáðláti, öfugt sáðlát (retrograde ejaculation)
- 16 Þ.m.t. þróttleysi
- * Þessi aukaverkun hefur verið tilkynnt eftir notkun serótónín endurupptökuhemla (SSRI)/serótónín-noradrenalín endurupptökuhemla (SNRI) (sjá kafla 4.4, 4.6).

c. Lýsing á völdum aukaverkunum

Sjálfsvíg/sjálfsvígshugsanir eða klínísk versnun: Greint hefur verið frá sjálfsvígshugsunum og sjálfvígshögðun meðan á meðferð með flúoxetíni stóð eða fljótlega eftir að henni lauk (sjá kafla 4.4).

Beinbrot: Faraldsfræðilegar rannsóknir, sem aðallega hafa verið gerðar hjá sjúklingum 50 ára og eldri, sýna aukna hættu á beinbrotum hjá sjúklingum sem fá sértæka serótónínendurupptökuhemla og þríhringlaga þunglyndislyf. Ástæða þessarar auknu áhættu er ekki þekkt.

Fráhvarfseinkenni sem geta komið fram þegar hlé er gert á meðferð með flúoxetíni Algengt er að fráhvarfseinkenni komi fram þegar notkun flúoxetíns er hætt. Sundl, skyntruflanir (þ.m.t. náladofi), svefntruflanir (þ.m.t. svefnleysi og ákafir draumar), þróttleysi, æsingur eða kvíði, ógleði og/eða uppköst, skjálfti og höfuðverkur eru algengustu aukaverkanirnar sem greint er frá. Almenn er þessi einkenni væg til miðlungi alvarleg og ganga sjálfkrafa til baka, en hjá sumum sjúklingum geta þau hins vegar verið alvarleg og/eða langvinn (sjá kafla 4.4). Því er ráðlagt að þegar ekki er lengur þörf á meðferð með Fluoxetin WH þá sé henni hætt smám saman (sjá kafla 4.2 og 4.4).

d. Börn (sjá kafla 4.4 og 5.1)

Aukaverkanir sem hafa eingöngu komið fram hjá þessum sjúklingahópi eða komið fram með annarri tíðni hjá þessum sjúklingahópi eru taldar upp hér fyrir neðan. Tíðni þessara aukaverkana er byggð á útsetningu við klínískar rannsóknir hjá börnum (n=610).

Í klínískum rannsóknum hjá börnum var oftast tilkynnt um sjálfsvígstengda hegðun (sjálfsvígstilraunir og sjálfsvíghugsanir), fjandskap (tilkynnt tilvik voru: reiði, píringur, árásarhneigð, æsingur, virkjunarheilkenni (activation syndrome)), geðræn viðbrögð, þ.m.t. geðhæð og ólmhug (engin fyrri tilvik höfðu verið tilkynnt hjá þeim sjúklingum) og blóðnasir hjá börnum og unglíngum sem fengu meðferð með þunglyndislyfjum, samanborið við þau sem fengu lyfleysu.

Einstaka tilfelli af vaxtarhömlun hafa komið fram við klíníska notkun lyfsins (sjá kafla 5.1).

Í klínískum rannsóknum hjá börnum var flúoxetínmeðferð tengd lækun á gildum alkalískum fosfatasa.

Við klíníska notkun handa börnum hefur verið tilkynnt um einstakar aukaverkanir sem hugsanlega geta bent til seinkunar kynþroska eða truflunar á kynstarfsemi (sexual dysfunction) (sjá kafla 5.3).

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu til Lyfjastofnunar, www.lyfjastofnun.is.

4.9 Ofskömmtnun

Einkenni

Ofskömmtnun af völdum flúoxetíns eins sér hefur yfirleitt væg áhrif. Einkenni ofskömmtnunar hafa verið m.a. ógleði, uppköst, flog, truflanir á hjarta- og æðastarfsemi, allt frá einkennalausum hjartsláttartruflunum (þ.m.t. hnútstaktur (nodal rhythm) og sleglasláttartruflanir) eða breytingum á hjartarafriti sem benda til lengingar QTc til hjartastopps (þ.m.t. tilvik af *torsades de pointes* sem koma örsjaldan fyrir), vanstarfsemi í lungum og einkenni breytinga í miðtaugakerfi, allt frá æsingi að dái. Örsjaldan hafa dauðsföll verið tengd ofskömmtnun flúoxetíns eins sér.

Meðferð

Mælt er með því að fylgst sé með starfsemi hjarta og lífsmörkum, auk almennra einkenna- og stuðningsmeðferða. Ekkert sértækt mót efni er þekkt.

Ólíklegt er að ávinningur sé af öflugri þvagræsingu (forced diuresis), blóðskilun, blóðsúun eða blóðskiptum. Lyfjakol sem nota má ásamt sorbitóli geta verið jafn virk eða virkari en uppköst eða magaskolon. Við meðferð ofskömmtnunar skal hafa í huga möguleikann á að um fleiri lyf sé að ræða. Nákvæmt lækni-seftirlit getur þurft í langan tíma hjá sjúklingum sem hafa tekið verulegt magn af þríhringlaga þunglyndislyfjum ef þeir eru einnig að taka eða hafa nýlega tekið flúoxetín.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Þunglyndislyf, sérhæfðir serótónínendurupptökuhemlar, ATC flokkur: N06AB03.

Verkunarháttur

Flúoxetín er sértækur serótónínendurupptökuhemill og skýrir það trúlega verkunarmátann. Flúoxetín hefur nær enga sækni í aðra viðtaka eins og alfa-1-, alfa-2- og beta- adrenvirka, serótónvirka, dópamínvirka, histamín1-, múskarín- eða GABA-viðtaka.

Verkun og öryggi

Alvarlegt þunglyndi: Klínískar rannsóknir hafa verið framkvæmdar með samanburði við lyfleysu og lyf. Sýnt hefur verið fram á að flúoxetín hefur marktækt meiri virkni en lyfleysa samkvæmt Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D). Í þessum rannsóknum kom fram marktækt hærri tíðni svörunar hjá flúoxetíni (skilgreind sem 50% lækun á HAM-D kvarða) og sjúkdómshléa, í samanburði við lyfleysu.

Skammtaháð svörun: Í rannsóknum með reglubundnum skömmtnum hjá sjúklingum með alvarlegt þunglyndi kemur fram að skammtasvörun er jöfn (flat dose response curve). Þessar niðurstöður

rökstyðja ekki notkun hærri skammta en mælt er með. Hins vegar hefur verið sýnt fram á að hækkun skammta geti verið gagnleg einstaka sjúklingum.

Þráhyggju- og áráttusýki: Í skammtímarannsóknum (styttri en 24 vikur), reyndist flúóxetín marktækt virkara en lyfleysa. Bati var greinilegur við 20 mg/sólarhring, en betri svörun kom fram við hærri skammta (40-60 mg/ólarhring). Í langtímarannsóknum (þrjár skammtímarannsóknir með framlengingarfasa og í rannsókn á fyrirbyggjandi áhrifum gegn bakslagi) hefur ekki verið sýnt fram á virkni.

Lotugræðgi: Í skammtímarannsóknum (styttri en 16 vikur) hjá göngudeildarsjúklingum sem uppfylltu DSM-III-R-skilyrði varðandi lotugræðgi reyndist flúóxetín 60 mg/sólarhring marktækt virkara en lyfleysa við að draga úr átköstum og búkhreinsun. Hins vegar er ekki hægt að draga neina ályktun varðandi virkni til lengri tíma.

Fyrirtíðavanlíðan: Tvær rannsóknir með samanburði við lyfleysu hafa verið gerðar hjá sjúklingum með fyrirtíðavanlíðan (Pre-menstrual Dysphoric Disorder (PMDD)), og voru greiningarmörk samkvæmt DSM-IV. Sjúklingar gátu tekið þátt ef þeir höfðu það mikil einkenni að félagsleg hæfni þeirra eða hæfni til starfa eða samskipta við aðra var skert. Sjúklingar sem tóku inn getnaðarvarnarlyf gátu ekki tekið þátt. Í fyrri rannsókninni voru gefin 20 mg á sólarhringsamfellu í 6 tíðahringi og komu fram batamerki samkvæmt aðal mælikvarða á virkni (þirringur, kvíði og andleg vanlíðan). Í seinni rannsókninni var flúóxetín aðeins gefið í gulfasa (luteal phase) tíðahringsins (20 mg daglega í 14 daga) í 3 tíðahringi, sást bati samkvæmt aðal mælikvarða á virkni (dagleg skráning á alvarleika einkenna). Hins vegar er ekki hægt að draga ákveðna ályktun varðandi virkni og lengd meðferðar út frá þessum rannsóknum.

Börn

Alvarlegt þunglyndi: Gerðar hafa verið klínískar rannsóknir hjá börnum og unglingum frá 8 ára aldri og eldri þar sem gerður er samanburður við lyfleysu. Í tveimur stuttum lykilrannsóknum (pivotal study) hefur verið sýnt fram á að flúóxetín í 20 mg skömmtum er marktækt virkara en lyfleysa. Þetta er byggt á lækun á heildarskori í Childhood Depression Rating Scale-Revised (CDRS-R) og skori í Clinical Global Impression of Improvement (CGI-I). Í báðum rannsóknunum uppfylltu sjúklingarnir skilyrði fyrir miðlungs og alvarlegt þunglyndi (DSMIII eða DSM-IV) í þrem mismunandi mötum hjá starfandi barnageðlæknum. Virkni í flúóxetín rannsóknunum getur verið tengd inntöku sérvaldra sjúklinga (þar sem bati náðist ekki innan 3-5 vikna og þar sem þunglyndi varaði þrátt fyrir mikið eftirlit). Aðeins eru til takmarkaðar upplýsingar um öryggi og áhrif eftir meira en 9 vikna meðferð. Almennu voru áhrif flúóxetíns miðlungs mikil. Svörunarhlutfall (fyrsti endapunktur, skilgreindur sem 30% lækun í CDRS-R stigum) sýndi tölfræðilega marktækan mun í annari af tveimur þessara lykilrannsókna (58% með flúóxetíni á móti 32% með lyfleysu, $P=0,013$ og 65% með flúóxetíni á móti 54% á placebo, $P=0,093$). Í báðum þessum rannsóknum var heildar meðaltals breyting á CDRS-R frá grunnlínu að endapunkti 20 fyrir flúóxetín á móti 11 fyrir lyfleysu, $P=0,002$ og 22 fyrir flúóxetín á móti 15 fyrir lyfleysu $P<0.001$

Áhrif á vöxt, sjá kafla 4.4 og 4.8:

Eftir 19 vikna meðferð höfðu börn sem fengu flúóxetín í klínískri rannsókn, náð hæðaraukningu sem að meðaltali var 1,1 cm minni ($p=0,004$) og þyngdaraukningu sem var 1,1 kg minni ($p=0,008$) en sjúklingar sem fengu lyfleysu

Í afturvirkri stýrðri (matched control) áhorfsrannsókn þar sem 1,8 ár voru meðaltalsúttsetning fyrir flúóxetíni, var engin vaxtamismunur hjá börnum sem fengu meðferð með flúóxetíni samanborið við viðmiðunarhóp barna sem ekki fengu meðferð (0,0 cm, $p=0,9673$).

5.2 Lyfjahvörf

Frásog

Flúóxetín frásogast vel frá meltingarvegi eftir inntöku. Fæðuinntaka hefur ekki áhrif á aðgengi.

Dreifing

Flúoxetín er að verulegu leyti próteinbundið í plasma (um 95%) og dreifist víða (dreifirúmmál: 20-40 l/kg). Jafnvægisþéttni í plasma fæst eftir nokkurra vikna meðferð.

Við langtímameðferð samsvarar jafnvægisþéttni þeirri þéttni sem sést eftir 4-5 vikna meðferð.

Umbrot

Lyfjahvarfaferill flúoxetíns er ekki línulegur og verður fyrir áhrifum í fyrstu umferð um lifur. Hámarksplasmaþéttni kemur almennt fram 6 til 8 klst. eftir gjöf. Flúoxetín er umbrotið að verulegu leyti fyrir tilstilli fjölforma ensímsins CYP 2D6. Flúoxetín er umbrotið fyrst og fremst í lifur í virka umbrotsefnið norflúoxetín (demetýlflúoxetín), með afmetýleringu.

Brotthvarf

Helmingunartími brotthvarfs flúoxetíns er 4 til 6 dagar og 4 til 16 dagar fyrir norflúoxetín. Þessir löngu helmingunartímar valda því að lyfið er til staðar í 5-6 vikur í líkamanum eftir að meðferð er hætt. Útskilnaður er aðallega (um 60%) um nýru. Flúoxetín er skilið út í brjóstamjólk.

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir: Lyfjahvörf breytast ekki hjá heilbrigðum öldruðum samanborið við yngri fullorðna.

Börn: Flúoxetínþéttni hjá börnum er að meðaltali um það bil 2 sinnum hærra en það sem sést hefur hjá unglingum og þéttinorflúoxetíns er að meðalatali 1, 5 sinnum hærra. Jafnvægisþéttni í plasma er háð líkamsþyngd og er hærra hjá léttum börnum (sjá kafla 4.2). Eins og hjá fullorðnum verður umtalsverð uppsöfnun á flúoxetíni og norflúoxetíni eftir marga skammta í inntöku, og jafnvægi kemst á eftir 3-4 vikna daglega meðferð.

Skert lifrarstarfsemi: Ef um skerta lifrarstarfsemi er að ræða (t.d. skorpulifur vegna áfengisneyslu) lengjast helmingunartímar flúoxetíns og norflúoxetíns í annars vegar 7 og hins vegar 12 daga. Íhuga skal lægri skammt eða draga úr tíðni skammta.

Skert nýrnastarfsemi: Eftir að sjúklingum með væga, miðlungi alvarlega eða algera (þvagþurrð) nýrnabilun voru gefnir stakir skammtar af flúoxetíni breyttust lyfjahvörf ekki, samanborið við heilbrigða sjálfbodaliða. Hins vegar kom fram hækkun á jafnvægisþéttni í plasma við endurtekna gjöf.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Engin merki um krabbameinsvaldandi eða stökkbreytandi áhrif hafa komið fram í dýratilraunum eða *in vitro* rannsóknum.

Rannsóknir hjá fullorðnum dýrum

Í 2. kynslóða æxlunarrannsókn hjá rottum, olli flúoxetín ekki aukaverkunum á mökun eða frjósemi hjá rottum, hafði ekki vansköpunarvaldandi áhrif og hafði ekki áhrif á vöxt, þroska eða æxlunarbreytur afkvæmanna.

Þéttin í fæðinu gaf skammta sem jafngiltu u.þ.b. 1,5, 3,9 og 9,7 mg af flúoxetín/kg líkamsþyngdar.

Hjá karlmúsum sem fengu meðferð með flúoxetíni í fæði daglega í 3 mánuði, í skammti sem jafngilti u.þ.b. 31 mg/kg líkamsþyngdar, kom fram þyngdartap í eistum og sæðisfrumnabrestur.

Þessi skammtastærð var hins vegar yfir stærstu skömmtum sem þolast, þar sem veruleg einkenni eitruverkana komu fram.

Rannsóknir á ungum dýrum

Niðurstöður úr rannsóknum á eitrunaráhrifum í ungum CD rottum sýndu að flúoxetínhydróklóríð 30 mg/kg/sólarhring gefið 21 til 90 dögum eftir fæðingu leiddi til óafturkræfrar rýrnunar og dregs á eistum, myndunar á þekjufrymisbólum á eistnalyppum og vanþroskaðra og óvirkra æxlunarfæra kvenrottna samhliða minnkaðri frjósemi. Seinkun á kynþroska kom fram hjá karlrottum (10 og 30

mg/kg/sólarhring) og í kvenrottum (30 mg/kg/sólarhring). Mikilvægi þessara niðurstaðna fyrir menn er ekki ljós. Rottur sem fengu 30 mg/kg voru einnig með styttri lærlegg en samanburðarhópur ásamt rýrnun, drepri og einnig minni endurnýjun í stoðkerfi og vöðvum. Með 10 mg/kg/sólarhring voru þeir plasmagildi sem náðust í dýrum um 0,8 til 8,8 sinnum (flúoxetín) og 3,6 til 23,2 sinnum (norflúoxetín) hærri en þeir sem venjulega sjást hjá börnum. Með 3 mg/kg/sólarhring voru þau plasmagildi sem náðust hjá dýrum 0,04 til 0,5 sinnum (flúoxetín) og 0,3 til 2,1 sinnum (norflúoxetín) hærri en þeir sem venjulega sjást hjá börnum.

Ein rannsókn sem gerð var á ungum músum gefur til kynna að hindrun á flutningi serótóníns kemur í veg fyrir vöxt beina. Þessar niðurstöður virðast vera studdar af klínískum niðurstöðum. Ekki hefur verið sýnt fram á að þessi áhrif séu afturkræf.

Önnur rannsókn sem gerð var á ungum músum (meðhöndlaðar á degi 4 til 21 eftir fæðingu) hefur sýnt fram á að hindrun á serótónínflutningi hafði langvarandi áhrif á atferli músanna. Engar upplýsingar eru um það hvort þessi áhrif séu afturkræf. Ekki hefur verið sýnt fram á klínískt gildi þessara niðurstaðna.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Maíssterkja og vatnsfrí kísilkvoða.

Sjálfr hylkin innihalda gelatín, indigótín (E132), kínólíngult (E104), hreinsað vatn og títantvíoxíð (E171)

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

3 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið við lægri hita en 25°C.

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

6.5 Gerð íláts og innihald

Pakkningar innihalda 14, 28, 56 eða 98 hylki í PVC/ Álþynnum.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Engin sérstök fyrirmæli um förgun.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Williams & Halls ehf
Reykjavíkurvegi 62
220 Hafnarfjörður
Ísland

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

IS/1/17/010/01

**9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR
MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 4. febrúar 2017.

Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis:

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

11. janúar 2021.