

SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Flúoxetín Actavis 20 mg hylki, hörð.

2. VIRK INNIHALDSEFNI OG STYRKLEIKAR

Hvert hylki inniheldur Fluoxetinum INN, klóríð 22,4 mg, samsvarandi Fluoxetinum INN 20 mg.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Hörð gelatín hylki stærð 3.

Hylkjalokið er ljós grænt og hylkjabolur gulur, merktur "F20"

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Innlæg geðdeyfð (unipolar og bipolar). Alvarlegt, langvarandi þunglyndi, sem á sér ytri orsakir. Matgræðgiköst (bulimia nervosa). Við þráhyggjusýki (obsessive-compulsive disorder).

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtastærðir handa fullorðnum: Venjulegur upphafsskammtur er 20 mg, sem heppilegt er að taka að morgni. Verkun nær ekki hámarki fyrr en eftir 2-3 vikur. Fáist ekki fullnægjandi verkun má auka skammtinn smám saman, þó ekki í meira en sem nemur 80 mg á dag. *Við matgræðgiköstum:* Skammtar eru oftast 40-60 mg.

Við þráhyggjusýki: Upphafsskammtur er 20 mg á dag. Ef ekki næst viðunandi árangur, má auka skammtinn eftir 3-4 vikur. Hærrí skammta en 20 mg á að gefa í tveimur skömmtum á dag.

Hámarksskammturinn er 80 mg daglega. Við mikið skerta lifrar- eða nýrnastarfsemi og hjá öldruðum getur þurft að gefa lægri skammta en 20 mg á dag.

Skammtastærðir handa börnum: Sjá kafla 4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir flúoxetíni eða einhverju hjálparefnanna.

MAO hemlar: Greint hefur verið frá alvarlegum og stundum banvænum tilfellum hjá sjúklingum sem hafa bæði fengið SSRI lyf og MAO hemil á sama tíma og einnig hjá sjúklingum sem hafa nýlega hætt á SSRI meðferð og byrjað að nota MAO hemil. Meðferð með flúoxetíni ætti ekki að hefja fyrr en 2 vikum eftir að meðferð með óafturkræfum MAO hemli hefur verið hætt.

Í sumum tilvikum komu fram einkenni sem líktust serótónín heilkenni (sem kunna að líkjast og vera greind sem illkynja sefunar heilkenni (neuroleptic malignant syndrome)). Cýpróheptadín eða dantrólen gætu reynst vel sjúklingum sem finna fyrir slíkum einkennum. Einkenni milliverkana við MAO hemla eru meðal annars: mikið aukinn líkamshiti, stíðleiki, vöðvakippir, óstöðugleiki í ósjálfráða taugakerfinu hugsanlega með hröðum sveiflum í lífsmörkum, andlegar breytingar þar með talið rugl, skapstyggi og öfgakenndur óróleiki sem leiðir til óráðs og dás (coma).

Þar af leiðandi á ekki að taka flúóxetín samtímis ósérhæfum MAO hemli. Sömuleiðis þurfa að líða að minnsta kosti 5 vikur frá síðustu gjöf flúóxetíns þar til meðferð með MAO hemli er hafin. Ef flúóxetín hefur verið gefið í langan tíma og/eða í stórum skömmtum skal íhuga lengra hlé.

Samtímis meðferð með afturkræfum MAO-hemli er ekki ráðlögð. Hefja má meðferð með flúóxetíni einum sólarhring eftir að meðferð með afturkræfum MAO-hemli (t.d. móklóbemíð) hefur verið hætt.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Varnaðarorð:

Útbrot og ofnæmi: Greint hefur verið frá útbrotum, bráðaofnæmi og stigvaxandi einkennum um allan líkamann, stundum alvarlegum, (með einkennum í húð, nýrum, lifur eða lungum). Hætta skal meðferð með flúóxetíni ef fram koma útbrot eða annað ofnæmi sem ekki finnast aðrar orsakir fyrir.

Varúðarreglur:

Sjálfsvíg/sjálfsvígshugmyndir:

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 þar sem 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 flúóxetíni gæti verið ávísað við. Að auki geta verið sjúkdómatengsl milli þeirra og alvarlegs þunglyndis. Sömu varúðarráðstafanir ætti því að gera þegar sjúklingar sem haldnir eru alvarlegu þunglyndi eru meðhöndlaðir og þegar sjúklingar sem haldnir eru öðrum geðsjúkdómum eru meðhöndlaðir.

Aukin hætta 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, með lyfleysu sem viðmið, sýndi aukna hættu á sjálfsmorðstengdri hegðun hjá sjúklingum yngri en 25 ára sem haldnir voru geðsjúkdómum.

Viðhafa ætti 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 einkennum um sjálfsvígshugmyndir/hegðun eða óvenjulegar breytingar á hegðun koma fram og að leita þá tafarlaust til læknis.

Krampar: Hætt er við krömpum þegar tekin eru þunglyndislyf. Þess vegna, eins og með önnur þunglyndislyf, ætti að gæta varúðar þegar meðferð er hafin með flúóxetíni hjá sjúklingum með sögu um krampa. Hætta ætti meðferð ef sjúklingur fær krampa eða ef tíðni krampa eykst. Fordast ætti gjöf flúóxetíns hjá sjúklingum með óstöðuga kramparöskun/flogaveiki og sjúklingar með flogaveiki sem stjórn er á ættu að vera undir nánu eftirliti.

Oflæti: Varúðar skal gæta við gjöf þunglyndislyfja hjá sjúklingum með sögu um oflæti/vægt oflæti. Eins og við á um öll þunglyndislyf ætti að hætta gjöf flúóxetíns hjá þeim sjúklingum sem fara í oflætisfasa.

Lifrar- og nýrnastarfsemi: Flúóxetín er umbrotið að mestu leyti í lifrinni og skilst út um nýrun. Mælt er með lægri skömmtum, t.d. að taka lyfið annan hvern dag, fyrir sjúklinga með umtalsvert skerta lifrarstarfsemi. Sjúklingar með alvarlega nýrnabilun (GFR<10 ml/min) sem þurftu himnuskilun og var gefið 20 mg á dag í 2 mánuði, sýndu engan mun á plasmabéttni flúóxetíns eða norflúóxetíns í samanburði við viðmiðunarhóp með eðlilega nýrnastarfsemi.

Hjartasjúkdómar: Engar leiðnitruflanir sem leiddu til gáttasleglarofs sáust á hjartalínuriti 312 sjúklinga sem fengu flúoxetín í tvíblindri klínískri rannsókn. Hins vegar er klínísk reynsla við bráða hjartasjúkdóma takmörkuð og því skal gæta varúðar.

Megrún: Þyngdartap getur komið fram hjá sjúklingum sem fá meðferð með flúoxetíni en það er venjulega í hlutfalli við grunnþyngd.

Sykursýki: Hjá sjúklingum með sykursýki, getur meðferð með SSRI lyfjum valdið breytingum á blóðsykri. Blóðsykurslækkun hefur komið fram við meðferð með flúoxetíni og blóðsykurhækkun eftir að meðferð er hætt. Breyta getur þurft skömmtum insúlíns og/eða sykursýkilyfja til inntöku.

Blæðingar: Komið hafa fram óeðlilegar blæðingar í húð eins og flekkblæðing og purpuri við töku SSRI lyfja. Greint hefur verið frá flekkblæðingu sem sjaldgæfri aukaverkun við töku flúoxetíns. Sjaldan hefur verið greint frá öðrum blæðingarsjúkdómum (t.d. blæðingum frá fæðingarvegi, blæðingum í meltingarvegi eða öðrum blæðingum í húð eða slímhúð). Ráðlagt er að sýna varúð hjá sjúklingum sem taka SSRI-lyf samtímis meðferð með segavarnarlyfjum til inntöku, lyfjum sem þekkt er að hafi áhrif á starfsemi blóðflagna (t.d. óhefðbundin sefandi lyf eins og klózapín, fentíazín, flest þríhringlaga geðdeyfðarlyf, asetýlsalisýlsýra, bólgueyðandi gigtarlyf (NSAID)) eða önnur lyf sem geta aukið líkur á blæðingum sem og hjá sjúklingum með sögu um blæðingarsjúkdóm.

Raflostsmeðferð (ECT): Greint hefur verið frá langdregnari krömpum hjá sjúklingum á meðferð með flúoxetíni sem fá raflostsmeðferð og skal því gæta varúðar við notkun flúoxetíns hjá þessum sjúklingum.

Jóhannesarjurt (St John's Wort): Aukin serótónín áhrif s.s. serótónín heilkenni geta komið fram þegar náttúrulyf sem innihalda Jóhannesarjurt (*Hypericum perforatum*) og SSRI lyf eru gefin samtímis.

Í sjaldgæfum tilvikum hefur verið greint frá serótónín heilkenni eða illkynja sefunar heilkennislíkum einkennum í tengslum við gjöf flúoxetíns og þá sérstaklega þegar gefin eru önnur serótónínvirk lyf (meðal annars L-tryptófan) og/eða sefandi lyf samtímis. Þar sem þessi heilkenni geta hugsanlega leitt til lífshættulegs ástands, skal hætta meðferð með flúoxetíni ef slík tilvik (sem lýsa sér með fjölda einkenna, s.s. mikið aukinn líkamshiti, stirðleiki, vöðvakippir, óstöðugleiki í ósjálfráða taugakerfinu hugsanlega með hröðum óstöðugleika á lífsmörkum, andlegar breytingar þar með talið rugli, skapstygð og öfgakenndur óróleiki sem leiðir til óráðs og dás) koma fram og veita ætti meðferð við einkennum.

Notkun hjá börnum og unglíngum undir 18 ára aldri:

Flúoxetín ætti ekki að nota hjá börnum og unglíngum undir 18 ára aldri. Í klínískum tilraunum kom sjálfsvígstengd hegðun (sjálfsvígstilraunir og sjálfsvígshugsanir), fjandskapur (einkum árásgirni, mótþrói og reiði) oftast fram meðal barna og unglínga sem voru meðhöndluð með geðdeyfðarlyfjum en hjá þeim sem fengu lyfleysu. Sé notkun samt sem áður ákveðin eftir klínískt mat, á að fylgjast með hvort sjálfsvígseinkenni komi fram. Að auki vantar upplýsingar um öryggi langtímanotkunar hjá börnum og unglíngum varðandi vöxt, þroska og þróun vitsmuna og hegðunar.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Helmingunartími: Hafa ætti í huga langan helmingunartíma bæði flúoxetíns og norflúoxetíns (sjá kafla 5.2 Lyfjahvörf) þegar tekið er tillit til milliverkana vegna lyfhrifa eða lyfjahvarfa (t.d. þegar skipt er um lyf og annað þunglyndislyf notað í stað flúoxetíns).

MAO hemlar: (sjá kafla 4.3 Frábendingar)

Óæskilegar samsetningar: MAO-A hemlar (sjá kafla 4.3)

Samsetningar sem gæta þarf varúðar við: MAO-B hemlar (selegelín): hætta á serótónín heilkenni. Klínískt eftirlit er ráðlagt.

Fenýtóin: Breytingar á blóðþéttni hafa greinst þegar fenýtóin er gefið samtímis flúoxetíni. Í sumum tilvikum hafa komið fram merki um eitrun. Hugleiða ætti að nota varfærnislega títrunaráætlun fyrir lyfið sem gefið er samtímis og fylgjast með klínísku ástandi sjúklingsins.

Serótónínvirk lyf: Samtímis gjöf serótónínvirkra lyfja (t.d. tramadol, triptan-lyfja) getur aukið hættu á serótónín heilkenni. Notkun triptan-lyfja á sama tíma getur einnig leitt til aukinnar hættu á kransæðasamdrætti og háþrýstings.

Litíum og tryptófan: Greint hefur verið frá serótónínheilkennum við samtímis gjöf SSRI lyfja og litíums eða tryptófans og því ætti að gæta varúðar þegar þessi lyf eru gefin á sama tíma og flúoxetín. Þegar litíum er gefið samtímis flúoxetíni er nánara og tíðara klínískt eftirlit nauðsynlegt.

CYP2D6 samsætuensím: Vegna þess að umbrot flúoxetíns (eins og þríhringlaga geðdeyfðarlyfja og annarra sérhæfðra serótónín geðdeyfðarlyfja) verður fyrir tilstilli sýtókróm CYP2D6 samsætuensímkerfisins í lifur getur samtímis gjöf lyfja sem einnig umbrotna fyrir tilstilli þessa ensímkerfis leitt til milliverkanna. Samtímis gjöf lyfja sem eru að mestu leyti umbrotin fyrir tilstilli þessa samsætuensímis og hafa þröngan læknisfræðilegan stuðul (eins og flekainíð, enkainíð, karbamazepín og þríhringlaga geðdeyfðarlyf) ætti að hefja við eða laga að lægstu skömmtum innan skammtabils þeirra. Þetta á einnig við ef flúoxetín hefur verið tekið inn á síðustu 5 vikum.

Segavarnarlyf til inntöku: Þegar flúoxetín er gefið samtímis segavarnarlyfjum til inntöku hefur, í sjaldgæfum tilfellum, verið greint frá breyttum segavarnandi áhrifum (á rannsóknargildum og/eða klínískum einkennum) án nokkurrar reglu, en sem felur í sér auknar blæðingar. Fylgjast þarf náið með blóðstorknun hjá sjúklungum á meðferð með warfarín þegar gjöf flúoxetíns er hafin eða þegar henni er hætt (sjá kafla 4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun; *Blæðingar*).

Raflostsmeðferð (ECT): Í sjaldgæfum tilvikum hefur verið greint frá langdregnari krampaköstum hjá sjúklungum á meðferð með flúoxetíni og sem fá raflostsmeðferð og skal því gæta varúðar.

Áfengi: Í formlegum rannsóknum jók flúoxetín hvorki alkóhól þéttni í blóði né áhrif áfengis. Þó er ekki ráðlagt að nota saman SSRI lyf og áfengi.

Jóhannesarjurt (St. John's Wort): Eins og við á um önnur SSRI lyf geta komið fram lyfjahirfa milliverkanir milli flúoxetíns og náttúrulyfja sem innihalda Jóhannesarjurt (*Hypericum perforatum*), sem geta komið fram í auknum aukaverkunum.

4.6 Meðganga og brjóstgjöf

Meðganga: Taka má flúoxetín á meðgöngu, en gæta skal varúðar og þá sérstaklega undir lok meðgöngu eða rétt áður en fæðing hefst þar sem eftirtalin áhrif hafa komið fram hjá nýburum: skapstyggið, skjálfti, minnkuð vöðvaspenna (hypotonia), langvarandi grátur, erfiðleikar með sog og svefn. Þessi áhrif geta bent til annað hvort serótónínvirkrar verkunar eða fráhrarfs heilkennis. Tíminn sem tekur þessi einkenni að koma fram og þar til þau hverfa geta tengst löngum helmingunartíma flúoxetíns (4-6 dagar) og norflúoxetíns (4-16 dagar).

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

Faraldsfræðilegar rannsóknir hafa bent til þess að notkun SSRI lyfja á meðgöngu, sérstaklega seint á meðgöngu, geti leitt til aukinnar hættu á langvinnum lungnaháþrýstingi hjá nýburum (persistent pulmonary hypertension in the newborn, PPHN). Áhættan sem kom í ljós var u.þ.b. 5 tilvik á hverjar 1000 meðgöngur. Almennt koma fram 1 til 2 tilvik af langvinnum lungnaháþrýstingi hjá nýburum fyrir hverjar 1000 meðgöngur.

Brjóstgjöf: Vitað er að flúoxetín og norflúoxetín skiljast út í brjóstamjólki. Greint hefur verið frá aukaverkunum hjá ungbörnum á brjósti. Ef flúoxetín meðferð er talin nauðsynleg ætti að hugleiða að

hætta með barn á brjósti, ef brjóstagjöf er hins vegar haldið áfram ætti að nota minnsta mögulega skammt af flúóxetíni sem hefur viðunandi áhrif.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Þó að ekki hafi verið sýnt fram á að flúóxetín hafi áhrif á skynhreyfingar í heilbrigðum einstaklingum geta öll geðlyf haft áhrif á dómgreind og færni. Sjúklingum skal ráðleggja að varast akstur bifreiða eða stjórnun hættulegra véla þar til þeir eru nokkuð vissir um að færni þeirra sé óskert.

4.8 Aukaverkanir

Aukaverkanir hvað varðar styrkleika og tíðni, geta minnkað við áframhaldandi meðferð og leiða venjulega ekki til þess að hætta þurfi meðferð.

Eins og við á um önnur SSRI lyf hafa eftirfarandi aukaverkanir komið fram:

Tilkynnt hefur verið um sjálfsvígshugmyndir og sjálfsvígstengda hegðun meðan á flúóxetín meðferð stendur eða fljótlega eftir að meðferð er hætt (sjá kafla 4.4).

Almennar: Ofnæmi (t.d. kláði, útbrot, ofsakláði, bráðaofnæmi, æðabólga, sermiseitrunarlíkar breytingar, ofsabjúgur) (sjá kafla 4.3 og kafla 4.4), hrollur, serótónín heilkenni, ljósnæmi og örsjaldan Lyells heilkenni (Toxic Epidermal Necrolysis)

Meltingarfæri: Meltingartruflanir (t.d. niðurgangur, ógleði, uppköst, meltingartregða, kyngingartregða, breytt bragðskyn), munnþurrkur. Greint frá óeðlilegum rannsóknarniðurstöðum á lifrarstarfsemi, en það er mjög sjaldgæft. Örsjaldan hafa komið upp tilvik sérkennilegrar lifrabólgu.

Taugakerfi: Höfuðverkur, svefntruflanir (t.d. óeðlilegir draumar, svefnleysi), svimi, lystarleysi, þreyta (t.d. svefntruflanir, syfja), sælutilfinning, skammtíma óeðlilegar hreyfingar (t.d. kippir, óregluhreyfingar, skjálfti, vöðvakippir), krampar og skynhreyfióróleiki. Ofskynjanir, oflæti, rugl, uppnám, kvíði og skyld einkenni (t.d. taugaveiklun), slök einbeiting og hugsanatrufanir (t.d. afsjálfgun), felmtursköst (þessi einkenni gætu verið vegna undirliggjandi sjúkdóms), örsjaldan serótónín heilkenni.

Þvagfæri: Þvagteppa, breytt tíðni þvagláta.

Æxlunarfæri: Truflanir á kynlífi (seinkað eða ekkert sáðlát, ná ekki fullnægingu), sístaða reðurs, mjólkurflæði.

Ýmislegt: Hárlos, geispar, óeðlileg sjón (t.d. óskýr sjón, ljósopsvíkkun), aukin svitamyndun, æðavíkkun, liðverkir, vöðvaverkir, stöðubundinn lágþrýstingur, flekkblæðing. Mjög sjaldan hefur verið greint frá öðrum blæðingum (t.d. blæðingar frá fæðingarvegi, blæðingar í meltingarfærum og aðrar húð eða slímhúðarblæðingar) (sjá kafla 4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun, *Blæðingar*).

Natríumskortur: Mjög sjaldan hefur verið greint frá natríumskorti (einnig þegar natríum í blóðvatni fer undir 110 mmól/l) sem virðist vera afturkræft þegar meðferð með flúóxetíni er hætt. Sum tilfelli voru hugsanlega orsökðu af ónógri seytingu á þvagtemprandi hormón (ADH). Meirihluti tilkynntra tilvika var hjá eldri sjúklingum og sjúklingum á meðferð með þvagræsilyfjum eða með vökvatap af öðrum orsökum.

Öndunarfæri: Kverkabólga, andþrengsli. Mjög sjaldan hefur verið greint frá lungnakvillum (þ.m.t. bólguferlar af ýmsum vefjasjúkdómafræðilegum toga og/eða bandvefsaukning). Andþrengsli geta verið einu undanfarandi einkennum.

Greint hefur verið frá fráhrarfseinkennum þegar meðferð með SSRI lyfjum er hætt þó benda fyrirbyggjandi rannsóknir ekki til þess að slíkt sé vegna vanabindingar. Algeng einkenni eru meðal

annars svimi, breytt húðskyn, höfuðverkur, kvíði og ógleði, flest þeirra eru væg og sjálfþakmarkandi. Flúóxetín hefur sjaldan verið tengt þessum einkennum. Plasmabéttni flúóxetíns og norflúóxetíns lækkar smám saman þegar meðferð er hætt, hjá flestum sjúklingum er því ekki nauðsynlegt að minnka skammta smám saman.

Áhrif tengd lyfjaflokki

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

4.9 Ofskömmun

Tilvik um ofskömmun flúóxetíns eins sér hafa venjulega verið væg. Einkenni ofskömmunar eru meðal annars ógleði, uppköst, krampar, truflanir á starfsemi hjarta- og æðakerfis allt frá einkennalausum hjartsláttartruflunum til hjartastopps, truflanir á starfsemi lungna og merki um breytingar á ástandi miðtaugakerfis allt frá örvun til dás. Dauðsföll sem rekja má til ofskömmunar flúóxetíns eins og sér hafa verið ákaflega fá. Mælt er með að fylgst sé með hjartalínuriti og lífsmörkum ásamt almennum einkenna- og stuðningsmeðferðum. Engin sérstök mótefni eru þekkt.

Ólíklegt er að þvagræsilyf, blóðskilun, blóðsúun og blóðskipti séu til bóta. Virk lyfjakol sem nota má með sorbitóli gætu virkað eins vel og eða betur en uppköst eða skolun. Við meðferð á ofskömmun er mikilvægt að hafa ávallt í huga möguleikann á að fleiri lyf kunni að hafa verið tekin. Hugsanlega þurfa sjúklingar sem tekið hafa stóra skammta af þríhringlaga geðdeyfðarlyfjum að vera lengur undir nánu eftirliti læknis ef þeir taka einnig eða hafa nýlega tekið flúóxetín.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Sérhæfðir serótónín endurupptöku hemlar, ATC flokkur: N 06 A B 03.

Flúóxetín er sérhæfur serótónín endurupptöku hemill og skýrir það líklega verkun þess og virkni. Flúóxetín hefur nær enga sækni í aðra viðtaka eins og α_1 - , α_2 - og β adrenvirka, serótónínvirka, dópamínvirka, histamínvirka₁-, múskarínvirks eða GABA-viðtaka.

Alvarlegt, langvarandi þunglyndi: Klínískar rannsóknir voru gerðar á sjúklingum með alvarlegt langvarandi þunglyndi og borið saman lyfleysa og lyf með virku efni. Sýnt var að flúóxetín hafði marktækt meiri verkun en lyfleysa samkvæmt Hamilton þunglyndiskvarðanum (HAM-D). Flúóxetín gaf marktækt hærri tíðni svörunar (skilgreint sem 50% lækun á HAM-D kvarðanum) og rénnar, í samanburði við lyfleysu.

Þráhyggjusýki: Í skammtíma rannsóknnum (minna en 24 vikur) sýndi flúóxetín fram á marktækt meiri virkni en lyfleysa. Við 20 mg skammta á dag sáust lækningaráhrif en hærri skammtar (40 eða 60 mg á dag) sýndu aukna tíðni svörunar. Í langtíma rannsóknnum (3 framlengdar skammtíma rannsóknir og rannsókn á að koma í veg fyrir afturför) hefur ekki verið sýnt fram á verkun.

Matgræðgiköst (Bulimia nervosa): Í skammtíma rannsóknnum (minna en 16 vikur) á sjúklingum á göngudeild sem uppfylltu DSM-III-R-viðmiðun fyrir matgræðgiköst sýndu 60 mg skammtar af flúóxetíni á dag fram á verulega meiri verkun en lyfleysa í að draga úr ofáti og uppköstum. Hins vegar er ekki hægt að draga neinar ályktanir af þessu hvað varðar langtíma notkun.

Tvær rannsóknir með lyfleysu sem viðmið voru gerðar hjá sjúklingum sem uppfylltu greiningarviðmið á PMDD (Pre-Menstrual Dysphoric Disorder; alvarleg fyrirtíðarspenna) sem var mæld samkvæmt DSM-IV. Sjúklingar urðu þátttakendur í rannsókninni ef alvarleiki einkenna þeirra olli skertri félags- og atvinnufærni sem og skertum samskiptum við aðra. Sjúklingar sem tóku getnaðarvarnarlyf til inntöku voru ekki með í rannsókninni. Í fyrri rannsókninni tóku sjúklingar 20 mg dagsskammta yfir 6

tíðahringi og sáust framfarir samkvæmt helsta mælikvarða á verkun (skapstyggið, kvíði og vanlíðan). Í seinni rannsókninni voru skammtar gefnir ósamfelld eingöngu á gulbúsfasa (20 mg á dag í 14 daga) yfir 3 tíðarhringi og sáust framfarir samkvæmt helsta mælikvarða á verkun (Daily Record of Severity of Problems score). Samt sem áður er ekki hægt að draga endanlegar ályktanir af þessum rannsóknum hvað varðar verkun og lengd meðferðar.

5.2 Lyfjahlvörð

Frásög

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

Dreifing

Flúóxetín binst að miklu leyti próteinum (um 95%) og dreifist víða (dreifingarrúmmál: 20-40 l/kg). Jafnvægi á plasmabéttni næst eftir nokkurra vikna meðferð. Jafnvægisþéttni eftir langtíma meðferð er svipuð og þéttni sem sést á 4. og 5. viku..

Umbrot

Flúóxetín hefur ólínulegan lyfjahlvarfafræðilegan feril í fyrstu umferð um lifur. Hámarks plasmabéttni næst yfirleitt 6-8 klukkutímum eftir inntöku. Flúóxetín er að mestu leyti umbrotið af breytilega ensíminu CYP2D6. Flúóxetín er að mestu leyti umbrotið af lifur í virka umbrotsefnið norflúóxetín (demetylflúóxetín) með afmetýleringu.

Útskilnaður

Útskilnaðarhelmingunartími flúóxetíns er 4-6 dagar og norflúóxetíns er 4-16 dagar. Þessi langi helmingunartími er ástæða áframhaldandi verkunar lyfsins í 5-6 vikur eftir að lyfjagjöf er hætt. Útskilnaður fer að mestu leyti fram í nýrum (um 60%). Flúóxetín skilst út í brjóstamjólk.

Áhættuhópar

- Aldraðir:

Enginn munur er á lyfjahlvörðum hjá heilbrigðum öldruðum einstaklingum samanborið við yngri einstaklinga.

- Skert lifrarstarfsemi:

Við skerta lifrarstarfsemi (skorpulifur), lengjast helmingunartímar flúóxetíns og norflúóxetíns í 7 og 12 daga, talið í sömu röð. Hafa skal í huga að minnka skammta eða draga úr skammtatíðni.

- Skert nýrnastarfsemi:

Þegar sjúklingum með vægt, miðlungi- eða algjörlega (þvagþurrð) skerta nýrnastarfsemi var gefinn einn skammtur af flúóxetíni sást enginn munur á lyfjahlvarfabreytum þessa hóps og heilbrigðra sjálfboðaliða. Hins vegar eftir endurtekna lyfjagjöf gæti orðið hækkun á jafnvægisgildum plasmabéttinnar.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Ekki hafa fundist nein merki um að lyfið hafi krabbameinsvaldandi áhrif, valdi stökkbreytingum eða hafi áhrif á frjósemi í *in vitro* rannsóknum eða í dýrarrannsóknum.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Forhleypt maís sterkja

Vatnsfrí kísilkvoða

Magnesium stearat

Talkúm

Gelatína

Títaníum tvíoxíð (E171)

Quinolín gulur (E104)

Indigó rauður (E132)

Erýthrósín (E127)

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

2 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Stofuhiti.

6.5 Gerð íláts og innihald

Flúoxetín Actavis 20 mg: 30 stk. og 100 stk. (þynnupakkað)

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Engin sérákvæði.

7. HANDHAFI MARKAÐSLEYFIS

Actavis hf.

Reykjavíkurvegi 76-78

220 Hafnarfjörður

Sími: 550 3300 Fax: 550 3301

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

Flúoxetín Actavis hylki 20 mg: MTnr. 990041 (IS).

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

4. janúar 2000/11. janúar 2006.

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

18. ágúst 2010.