

# SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

## 1. HEITI LYFS

Flúoxetín Actavis 20 mg lausnartöflur

## 2. INNIHALDSLÝSING

Hver lausnartafla inniheldur 20 mg flúoxetín sem flúoxetínhýdróklóríð.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

## 3. LYFJAFORM

Lausnartafla

Hvít, kringlótt tafla, 10,5 mm í þvermál, deiliskora á annarri hliðinni. Töflunni má skipta í jafna skammta.

## 4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

### 4.1 Ábendingar

#### **Fullorðnir**

Alvarlegt þunglyndi.

Áráttu- og þráhyggjuröskun (obsessive-compulsive disorder).

Lotugræðgi (bulimia nervosa): Flúoxetín Actavis er ætlað sem stuðningur við sálræna meðferð til að draga úr lotuáti og þvinguðum uppköstum.

#### **Börn og unglingar frá 8 ára aldri**

Miðlungs til alvarleg þunglyndisköst, sem ekki lagast eftir 4–6 tíma samtalsmeðferð. Aðeins á að gefa börnum og unglingum með miðlungs til alvarlegt þunglyndi þunglyndislyf samhliða samtalsmeðferð.

### 4.2 Skammtar og lyfjagjöf

#### Skammtar

#### Fullorðnir

##### *Alvarleg þunglyndisköst*

Fullorðnir og aldraðir: Ráðlagður skammtur er 20 mg/dag. Nauðsynlegt er að endurskoða og aðlaga skammta innan 3–4 vikna frá upphafi meðferðar ef þörf er á, og þar á eftir eins og klínískt er talið viðeigandi. Þrátt fyrir að hærri skammtar geti aukið áhættuna á aukaverkunum kemur til greina að auka skammta stig af stigi upp í að hámarki 60 mg hjá sjúklingum með ófullnægjandi svörun við 20 mg/dag (sjá kafla 5.1). Til þess að halda sjúklingum á lægsta virka skammti skal aðlaga skammta gætilega eftir þörfum hvers einstaklings.

Sjúklingum með þunglyndi skal gefa þunglyndislyf í minnst 6 mánuði svo fullvíst sé að þeir séu einkennalausir.

##### *Áráttu – og þráhyggjuröskun*

Fullorðnir og aldraðir: Ráðlagður skammtur er 20 mg/dag. Þrátt fyrir að hærri skammtar geti hugsanlega valdið aukaverkunum, kemur til greina hjá sumum sjúklingum að auka skammta smám

saman upp í að hámarki 60 mg/dag hjá sjúklingum sem eru með ófullnægjandi svörun eftir tveggja vikna meðferð á 20 mg.

Ef engin batamerki eru sjáanleg innan 10 vikna, skal endurskoða meðferð með flúoxetíni. Náist góð svörun má halda meðferð áfram með skömmtum sem aðlagðir eru fyrir hvern og einn sjúkling. Engar kerfisbundnar rannsóknir liggja fyrir um það hve lengi skuli halda flúoxetín meðferð áfram, rétt er að íhuga lengri meðferð en 10 vikur hjá sjúklingum sem svara meðferðinni þar sem áráttu- og þráhyggjuröskun er langvinnur sjúkdómur. Vanda skal skammtaaðlögun fyrir hvern og einn, þannig að hver sjúklingur fái lægsta virka skammt.

Þörf á meðferð skal endurmeta reglulega. Sumir læknafróðleggjá sjúklingum sem gengið hefur vel á lyfjameðferð sálræna stuðningsmeðferð samhliða.

Ekki hefur verið sýnt fram á langtímavirkni (meira en 24 vikur) gegn áráttu- og þráhyggjuröskun.

#### *Lotugræðgi*

Fullorðnir og aldraðir: Ráðlagður skammtur er 60 mg/dag. Ekki hefur verið sýnt fram á langtímavirkni (meira en 3 mánuði) gegn lotugræðgi.

#### *Allar ábendingar*

Ráðlagðan skammt má hækka eða lækka. Kerfisbundið mat hefur ekki farið fram á hærri skömmtum en 80 mg/dag.

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

Meðferð og eftirlit lyfjaskammta skal vera í höndum sérfræðings. Byrjunarskammtur er 10 mg/dag. Skammtaaðlögun skal framkvæmd með varúð á grundvelli einstaklingsbundinnar svörunar þannig að unnt sé að veita meðferð með lægsta virka skammti.

Eftir eina til tvær vikur er hægt að auka skammt upp í 20 mg/dag. Reynsla af skömmtum yfir 20 mg er takmörkuð úr klínískum 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 meðferðaráhrif 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 skal endurskoða meðferðina.

#### Aldraðir

Gæta skal varúðar við hækkan skammta og dagsskammtur skal almennt ekki vera hærri en 40 mg. Hæsti ráðlagði skammtur er 60 mg/dag.

#### Skert lifrarstarfsemi

Íhuga skal lægri skammta eða að fækka skömmtum (t.d. 20 mg annan hvern dag) hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 5.2) eða hjá sjúklingum sem nota samhliða lyf sem geta haft milliverkanir við flúoxetín (sjá kafla 4.5).

#### Fráhvarfseinkenni sem hafa sést þegar meðferð með flúoxetíni er hætt

Forðast skal að hætta meðferð snögglega. Þegar meðferð með flúoxetíni er hætt skal dregið úr skömmtum smám saman á a.m.k. einni til tveimur vikum til að draga úr hugsanlegum fráhrarfseinkennum (sjá kafla 4.4 og 4.8). Ef óbærileg einkenni koma fram í kjölfar skammtaminnkunar eða þegar meðferð er hætt má íhuga að hefja gjöf lyfsins aftur í fyrri skömmtum. Læknirinn gæti síðan haldið áfram að minnka skammtana, en þá á lengra tímabili.

## Lyfjagjöf

Til inntöku.

Flúoxetín má gefa sem stakan skammt eða í aðskildum skömmtum, án tillits til máltíða.

Virki umbrotsefni eru til staðar í líkamanum í nokkrar vikur eftir að meðferð er hætt. Það skal haft í huga þegar meðferð er hafin og henni hætt.

### **4.3 Frábendingar**

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

Flúoxetín má ekki nota samtímis óafturkræfum, ósértækum MAO-hemlum (t.d. ípróníazíði) (sjá kafla 4.4 og 4.5).

Flúoxetín má ekki nota samtímis metóprólóli sem er notað við hjartabilun (sjá kafla 4.5).

### **4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun**

#### Börn – börn og unglingar undir 18 ára aldri

Sjálfsvígstengt atferli (sjálfsvígstilraunir og sjálfsvígshugsanir) og óvild (aðallega árársarhneigð, mótþrói og reiði) komu oft fram í klínískum rannsóknum hjá börnum og unglingum sem fengu meðferð með þunglyndislyfjum miðað við þau sem fengu lyfleysu. Flúoxetín á einungis að nota hjá börnum og unglingum 8 til 18 ára til meðferðar við miðlungs til alvarlegu þunglyndi og skal ekki nota við öðrum ábendingum. Ef ákvörðun er engu að síður tekin um að gefa lyfið, með hliðsjón af klínískri þörf, skal fylgjast vel með einkennum um sjálfsvígshæðun hjá sjúklingnum. Að auki skortir langtíma upplýsingar um öryggi lyfsins hjá börnum og unglingum varðandi t.d. vöxt, kynþroska og skilvitlegan, tilfinningalegan og atferlislegan þroska (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 unglingum sem fengu meðferð 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 skal 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 skal 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 lækningarnar ræði ítarlega um áhættu og ávinning meðferðarinnar við barnið/unglinginn og/eða foreldrana.

#### Sjálfsvíg og sjálfsvígshugsanir eða versnun einkenna

Aukin hætta á sjálfsvígshugsunum, sjálfsskaða og sjálfsvígum fylgir þunglyndi (sjálfsvígstengd atvik). Sú hætta er viðvarandi þar til markverðum bata hefur verið náð. Eftir að meðferð hefst skal fylgjast náið með sjúklingum þar sem nokkrar vikur geta liðið þar til slíkur bati næst. Almenn klínísk reynsla af notkun þunglyndislyfja sýnir að hætta á sjálfsvíg getur aukist á fyrri stigum bataferils.

Sjálfsvígstengd hegðun getur einnig tengst öðrum geðsjúkdómum sem flúoxetíni gæti verið ávísað við. Að auki geta verið sjúkdómatengsl milli slíkra sjúkdóma og alvarlegs þunglyndis. Sömu varúðarráðstafanir skal því gera við meðferð sjúklinga sem haldnir eru alvarlegu þunglyndi og við meðferð sjúklinga með aðra geðsjúkdóma.

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 lyfleysustýrðra rannsókna á þunglyndislyfjum hjá fullorðnum sjúklingum með geðsjúkdóma sýndi aukna hættu á sjálfsvígstengdri hegðun við notkun þunglyndislyfja samanborið við lyfleysu hjá sjúklingum yngri en 25 ára.

Viðhafa skal náð eftirlit með sjúklingum sem fá meðferð með lyfinu, einkum þeim sem eru í aukinni hættu, sérstaklega í upphafi meðferðar og eftir skammtabreytingar. Upplýsa skal sjúklinga (og umönnunaraðila þeirra) um nauðsyn þess að fylgjast með einkennum um klíníska versnun, sjálfsvígshegðun eða -hugsanir og óvenjulegar breytingar á hegðun, og að leita þá tafarlaust leiðbeininga hjá lækni ef slík einkenni koma fram.

#### Hjarta og æðakerfi

Tilkynnt hefur verið um lengingu QT-bils og óeðlilegan sleglatakt, þar með talið margbreytilegan sleglahraðtakt („torsades de pointes“) eftir markaðssetningu (sjá kafla 4.5, 4.8 og 4.9).

Nota skal flúoxetín með varúð hjá sjúklingum með sjúkdóma á borð við meðfætt heilkenni lengds QT-bils, fjölskyldusögu um lengt QT-bil eða aðra klíníska sjúkdóma sem geta leitt til hjartsláttaróreglu (t.d. lág kalíumgildi, lág gildi magnesíums, hæglátt, brátt hjartadrep eða ómeðhöndlaða hjartabilun) eða aukna útsetningu fyrir flúoxetíni (t.d. skerta lifrarstarfsemi), eða við samhliða notkun lyfja sem vitað er að geti valdið lengingu QT-bils og/eða margbreytilegum sleglahraðtakti (sjá kafla 4.5).

Ef sjúklingar með stöðugan hjartasjúkdóm eru meðhöndlaðir skal íhuga að taka hjartalínurit áður en meðferð hefst.

Ef einkenni hjartsláttaróreglu koma fram meðan á meðferð með flúoxetíni stendur skal stöðva meðferðina og taka hjartalínurit.

#### Óafturkræfir, ósértækir mónóamínóxídasahemlar (t.d. ípróníazíð)

Tilkynnt hefur verið um nokkur tilvik alvarlegra og stundum banvænna aukaverkana hjá sjúklingum sem fengu SSRI-lyf samhliða óafturkræfum, ósértækum mónóamínóxídasahemli (MAO-hemli).

Þessi tilvik lýstu sér með einkennum sem líkjast serótónínheilkenni (sem er hægt að rugla saman við (eða greina sem) illkynja sefunarheilkenni). Cýpróheptadín eða dantrolen geta komið að gagni hjá sjúklingum sem fá slík viðbrögð. Einkenni milliverkana við MAO-hemla eru meðal annars: ofurhiti, vöðvastífni, vöðvarkkjakrampi, truflun á starfsemi ósjálfráða taugakerfisins hugsanlega ásamt hröðum breytingum á lífsmörkum, breytingar á andlegu ástandi, þar með talið ringlun, skapstygð og mikil geðshræring sem getur þróast í óráð og dá.

Því má ekki nota flúoxetín samhliða óafturkræfum, ósértækum MAO-hemlum (sjá kafla 4.3). Vegna þess að áhrif síðarnefndu lyfjanna endast í 2 vikur skal ekki hefja meðferð með flúoxetíni fyrr en 2 vikum eftir að notkun óafturkræfra og ósértækra MAO-hemla hefur verið hætt. Af svipaðri ástæðu skal ekki hefja meðferð með óafturkræfum, ósértækum MAO-hemli fyrr en að minnsta kosti 5 vikum eftir að meðferð með flúoxetíni hefur verið hætt.

#### Serótónínheilkenni eða einkenni sem líkjast illkynja sefunarheilkenni

Mjög sjaldgæf tilvik serótónínheilkennis eða einkenna sem líkjast illkynja sefunarheilkenni hafa verið tilkynnt í tengslum við meðferð með flúoxetíni, sérstaklega ef það hefur verið gefið samhliða öðrum serótónínvirkum lyfjum (þar með talið L-tryptófan, búprenorfín) og/eða sefandi lyfjum (sjá kafla 4.5).

Þar sem þessi einkenni geta leitt til ástands sem getur verið lífshættulegt skal stöðva meðferð með flúoxetíni ef slík einkenni (sem lýsa sér með samsettum einkennum eins og ofurhita, vöðvastífni, vöðvarkkjakrampa, truflun á starfsemi ósjálfráða taugakerfisins hugsanlega ásamt hröðum breytingum á lífsmörkum, breytingum á andlegu ástandi á borð við ringlun, skapstygð og mikla geðshræringu sem getur þróast í óráð og dá) koma fram og hefja viðeigandi stuðningsmeðferð.

#### Geðhæð

Þunglyndislyf skulu notuð með varúð hjá sjúklingum með sögu um geðhæð/ólshug. Stöðva skal meðferð með flúoxetíni ef sjúklingur byrjar í geðhæðarfasa, rétt eins og á við um önnur þunglyndislyf.

#### Blæðing

Greint hefur verið frá óeðlilegum húðblæðingum, svo sem flekkblæðingu og purpura við notkun SSRI-lyfja. Greint hefur verið frá að flekkblæðing er sjaldgæf aukaverkun við meðferð með flúoxetíni.

Aðrar blæðingar (t.d. blæðingar úr kvenlíffærum, blæðingar í meltingarvegi og aðrar blæðingar í húð eða slímhúð) eru mjög sjaldgæfar. SSRI-/SNRI-lyf geta hugsanlega aukið hættu á blæðingu eftir barnsfæðingu (sjá kafla 4.6 og 4.8). Gæta skal varúðar þegar sjúklingum eru gefin SSRI lyf, sérstaklega ef þeir fá samhliða meðferð með segavarnarlyfjum til inntöku, lyfjum sem hafa þekkt áhrif á virkni blóðflagna (t.d. óhefðbundin sefandi lyf eins og clózapín, fenótíazín-lyf, flest þríhringlaga

þunglyndislyf, acetylsalícýlsýra, bólgueyðandi gígtarlyf) eða öðrum lyfjum sem geta aukið blæðingarhættu, sem og hjá sjúklingum með þekktu blæðingarsjúkdóma (sjá kafla 4.5).

### Krampar

Hætta á krömpum fylgir þunglyndislyfjum. Því skal gæta varúðar þegar meðferð með flúoxetíni er hafin hjá sjúklingum með krampasögu, rétt eins og við á um önnur þunglyndislyf.

Hætta skal meðferð hjá öllum sjúklingum sem fá krampa og hjá þeim sjúklingum þar sem tíðni krampa eykst. Forðast skal að nota flúoxetín hjá sjúklingum með óstöðug krampaköst/flogaveiki og fylgjast vandlega með sjúklingum sem eru á árangursríkri flogaveikimeðferð (sjá kafla 4.5).

### Raflostsmeðferð (ECT)

Í mjög sjaldgæfum tilvikum hefur verið greint frá því að krampar hafi dregist á langinn hjá sjúklingum sem nota flúoxetín og fengið hafa raflostsmeðferð. Því skal gæta varúðar.

### Tamoxifen

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

### Hvíldaróþol (akathisia/psychomotor restlessness)

Notkun flúoxetíns hefur verið tengd hvíldaróþoli, sem einkennist af huglægt óþægilegum eða illþolanlegum óróleika og hreyfipörf en oft fylgir að viðkomandi getur hvorki staðið eða setið kyrr. Mestar líkur eru á þessu á fyrstu vikum meðferðar. Hjá þeim sjúklingum sem fá þessi einkenni getur verið skaðlegt að auka skammtinn.

### Sykursýki

Hjá sjúklingum með sykursýki getur meðferð með SSRI-lyfi haft áhrif á blóðsykursstjórnun. Blóðsykursfall hefur komið fram við meðferð með flúoxetíni og blóðsykurshækkun í kjölfar þess að meðferð er hætt. Því getur reynst nauðsynlegt að aðlaga skammta af insúlíni og/eða sykursýkislyfjum til inntöku.

### Lifrar- og nýrnastarfsemi

Flúoxetín er umbrotið að verulegu leyti í lifur og skilið út um nýru. Lægri skammtar, t.d. skömmtun annan hvern dag, eru ráðlagðir hjá sjúklingum með verulega skerðingu á lifrarstarfsemi. Þegar 20 mg/dag af flúoxetíni voru gefin í 2 mánuði kom ekki fram munur á plasmaþéttni flúoxetíns og norflúoxetíns hjá sjúklingum með alvarlega nýrnabilun (GFR < 10 ml/mín.) sem þurftu á skilun að halda, og samanburðarhópi með eðlilega nýrnastarfsemi.

### Útbrot og ofnæmisviðbrögð

Útbrotum, ofnæmislíkum einkennum og versnandi almennum einkennum, stundum alvarlegum (tengjast húð, nýrum, lifur eða lungum) hefur verið lýst. Verði vart við útbrot eða önnur óútskýrð ofnæmiseinkenni skal meðferð með flúoxetíni hætt.

### Þyngdartap

Þyngdartap getur komið fram hjá sjúklingum sem taka flúoxetín en það er yfirleitt í hlutfalli við líkamsþyngd við upphaf meðferðar.

### Fráhvarfseinkenni þegar meðferð með SSRI-lyfjum er hætt

Fráhvarfseinkenni eru algeng þegar meðferð er hætt, sérstaklega ef meðferð er hætt skyndilega (sjá kafla 4.8). Í klínískum rannsóknum komu fram fráhvarfseinkenni hjá u.þ.b. 60% sjúklinga, bæði í hópum sem fengu flúoxetín og hópum sem fengu lyfleysu. Þessar aukaverkanir voru alvarlegar hjá 17% þeirra sem fengu flúoxetín og hjá 12% þeirra sem fengu lyfleysu.

Hættan á fráhvarfseinkennum getur ráðist af mörgum þáttum þ.á m. lengd meðferðar, skammtastærð og því hve hratt skammtar eru minnkaðir. Svimi, skyntruflanir (m.a. náladofi (paraesthesia)), svefntruflanir (m.a. svefnleysi og ákafir draumar), þróttleysi, æsingur eða kvíði, ógleði og/eða uppköst, skjálfti og höfuðverkur eru algengustu einkennum sem greint hefur verið frá.

Yfirleitt eru þessi einkenni væg eða miðlungsmikil, en geta þó hjá sumum sjúklingum verið verulega mikil. Þau koma yfirleitt fram á fyrstu dögum eftir að meðferð er hætt. Yfirleitt ganga þessi einkenni yfir af sjálfu sér og hverfa venjulega innan 2 vikna, en hjá sumum sjúklingum geta þau varað lengur (2–3 mánuði eða lengur). Því er mælt með að flúoxetín skammtar séu minnkaðir smám saman, á a.m.k. 1–2 vikum, þegar meðferð er hætt eftir þörfum hvers sjúklings (sjá „Fráhvarfseinkenni sem hafa sést þegar meðferð með flúoxetíni er hætt“, kafla 4.2).

#### Ljósopsstæring

Greint hefur verið frá ljósopsstæringu í tengslum við notkun flúoxetíns. Því skal gæta varúðar þegar flúoxetíni er ávísað fyrir sjúklinga með aukinn augnþrýsting eða þá sem eiga bráða þrönghornsgláku á hættu.

#### Kynlífstruflun

Sértækir serótónínendurupptökuhemlar 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-lyfja sé hætt.

#### Hjálparefni

##### *Natríum*

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri töflu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

### **4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir**

#### Helmingunartími

Hafa skal í huga langan helmingunartíma flúoxetíns og norflúoxetíns (sjá kafla 5.2) varðandi bæði lyfhrifa- og lyfjahvarfamilliverkanir (t.d. þegar skipt er af flúoxetíni yfir á önnur þunglyndislyf).

#### Samsetningar sem ekki ná nota

##### *Óafturkræfir, ósérhæfðir MAO-hemlar (t.d. ípróníazíð)*

Greint hefur verið frá nokkrum alvarlegum og stundum banvænum tilfellum hjá sjúklingum sem hafa bæði fengið SSRI-lyf og ósérhæfðan, óafturkræfan MAO-hemil á sama tíma.

Í þessum tilvikum komu fram einkenni sem líktust serótónínheilkenni (sem kunna að líkjast eða vera greind sem illkynja sefunarheilkenni (neuroleptic malignant syndrome)). Cýpróheptadín eða dantrólen gætu reynst vel sjúklingum sem finna fyrir slíkum einkennum.

Einkenni milliverkana við MAO-hemla eru meðal annarra: mikið aukinn líkamshiti, stirðleiki, vöðvakippir, óstöðugleiki í ósjálfráða taugakerfinu, hugsanlega með hröðum sveiflum í lífsmörkum, andlegar breytingar þar með talið rugl, skapstygð og öfgakenndur óróleiki sem leiðir til óráðs og dás. Þar af leiðandi má ekki taka flúoxetín samtímis ósérhæfðum MAO-hemli (sjá kafla 4.3). Þar sem verkun hins síðarnefnda endist í tvær vikur skal aðeins hefja meðferð með flúoxetíni tveimur vikum eftir að notkun óafturkræfs, ósérhæfðs MAO-hemils er hætt. Sömuleiðis þurfa að líða að minnsta kosti 5 vikur frá síðustu gjöf flúoxetíns þar til meðferð með óafturkræfum, ósérhæfðum MAO-hemli er hafin.

##### *Metóprólól notað við hjartabilun*

Hætta á aukaverkunum metóprólóls, þ.m.t. verulegum hægslætti getur aukist þar sem flúoxetín hindrar umbrot þess (sjá kafla 4.3).

#### Samsetningar sem ekki eru ráðlagðar

##### *Tamoxifen*

Í fræðigreinum hefur verið greint frá lyfjahvarfamilliverkunum á milli CYP2D6 hemla og tamoxifens, sem lækkuðu plasmaþéttni eins eða fleiri virkra forma tamoxifens, þ.e.a.s. endoxifens, um 65–75%. Greint hefur verið frá skertri verkun tamoxifens við notkun samhliða sumum SSRI-þunglyndislyfjum í sumum rannsóknum. Þar sem ekki er hægt að útiloka skerðingu á áhrifum tamoxifens skal ávallt forðast notkun samhliða öflugum CYP2D6 hemlum (þ.m.t. flúoxetíni) ef unnt er (sjá kafla 4.4).

### Áfengi

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

### MAO-A hemlar þ.m.t. línezólíð og metýltiónínúumklóríð (metýlen blátt)

Hætta á serótónínheilkenni þ.m.t. niðurgangi, hraðtakti, svitamyndun, skjálfta, rugli eða dáí. Ef ekki er hægt að komast hjá notkun þessara virku efna samtímis flúoxetíni skal viðhafa nákvæmt klínískt eftirlit og hefja notkun þeirra við neðri mörk ráðlagðra skammta (sjá kafla 4.4).

### Mequitazín

Hætta á aukaverkunum mequitazíns (svo sem lengingu QT-bils) getur aukist þar sem flúoxetín hindrar umbrot þess.

### Samhliða notkun sem krefst varúðar

#### Fenýtóín

Breytingar hafa komið fram á blóðþéttni við notkun samhliða flúoxetíni. Í sumum tilfellum hafa komið fram merki um eitúráhrif. Hafa skal í huga að gæta ítrustu varúðar við innleiðingu lyfs sem gefið er samhliða og fylgjast með klínísku ástandi sjúklings.

#### Serótónvirk lyf (litíum, tramadol, búprenorfín, triptanlyf, tryptófan, selegilín (MAO-B hemill), jóhannesarjurt (*Hypericum perforatum*)):

Greint hefur verið frá vægu serótónínheilkenni þegar SSRI-lyf voru gefin samtímis lyfjum sem einnig eru serótónínvirk. Því skal gæta varúðar við notkun flúoxetíns samhliða slíkum lyfjum, með nákvæmara og tíðara klínísku eftirliti (sjá kafla 4.4).

#### Lenging QT-bils

Rannsóknir á lyfjahvörfum og lyfhrifum með flúoxetíni og öðrum lyfjum sem lengja QT-bilið hafa ekki verið gerðar. Ekki er hægt að útiloka samlegðaráhrif flúoxetíns og þessara lyfja. Því skal gæta varúðar við samhliða notkun flúoxetíns og lyfja sem lengja QT-bil, svo sem lyfja við hjartsláttartruflunum í flokki IA og III, geðrofslyfja (t.d. fenótíazínafleiða, pímozíðs, halóperidóls), þríhringlaga þunglyndislyfja, ákveðinna sýklalyfja (t.d. sparflöxacíns, moxiflöxacíns, erytrómýcíns til notkunar í bláæð, pentamidíns), lyfja við malaríu einkum halófantríns, ákveðinna andhistamína (astemizóls, mizólástíns) (sjá kafla 4.4, 4.8 og 4.9).

#### Lyf sem hafa áhrif á blóðstorknun (segavarnarlyf til inntöku, óháð verkunarhætti, lyf sem hindra samloðun blóðflagna, þ.m.t. acetýlsalicýlsýra og bólgueyðandi gigtarlyf)

Hætta á auknum blæðingum. Viðhafa skal klínískt eftirlit og auka tíðni eftirlits með INR við notkun segavarnarlyfja til inntöku. Aðlögun skammta meðan á flúoxetínmeðferð stendur og eftir að henni er hætt getur verið viðeigandi (sjá kafla 4.4 og 4.8).

#### Cýpróheptadín

Í einstökum tilvikum hefur verið greint frá skertri verkun flúoxetíns gegn þunglyndi við notkun samtímis cýpróheptadíni.

#### Lyf sem valda blóðnatríumlækkun

Blóðnatríumlækkun er aukaverkun flúoxetíns. Notkun samtímis öðrum lyfjum sem tengjast blóðnatríumlækkun (t.d. þvagræsilyfjum, desmopressíni, karbamazepíni og oxkarbazepíni) getur aukið áhættuna (sjá kafla 4.8).

#### Lyf sem lækka krampaþröskuld

Krampar eru aukaverkun flúoxetíns. Notkun samtímis öðrum lyfjum sem geta lækkað krampaþröskuldinn (t.d. þríhringlaga þunglyndislyfjum, öðrum SSRI-lyfjum, fenótíazínum, bútýrófenónum, meflókíni, klórókíni, búprópíoni, tramadólí) getur aukið áhættuna.

### *Önnur lyf sem eru umbrotin fyrir tilstilli CYP2D6*

Flúoxetín er öflugur hemill CYP2D6 ensímsins. Því getur samhliða meðferð með lyfjum sem einnig eru umbrotin fyrir tilstilli þessa ensímkerfis valdið lyfjamilliverkunum, einkum þeim sem hafa þröngan lækningalegan stuðul (svo sem flekaíníð, própafenón og nebivolól) og þeim sem þarfnast skammtaaðlögunar, en einnig með atomoxetíni, karbamazepíni, þríhringlaga þunglyndislyfjum og risperidóni. Notkun þeirra skal hefja við eða laga að minnstu skömmtum innan skammtabils þeirra. Þetta getur einnig átt við ef flúoxetín hefur verið notað síðastliðnar 5 vikur.

## **4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf**

### Meðganga

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 áhætta þess að eignast barn með galla í hjarta- og æðakerfi eftir útsetningu fyrir flúoxetíni í móðurkviði 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 sérhæfðra serótónínendurupptökuhemla á meðgöngu, sérstaklega seint á meðgöngu, geti leitt til aukinnar hættu á viðvarandi lungnaháþrýstingi hjá nýburum (PPHN). Áhættan sem kom í ljós var u.þ.b. 5 tilvik á hverjar 1000 meðgöngur. Almennt koma fram u.þ.b. 1 til 2 tilvik af viðvarandi lungnaháþrýstingi hjá nýburum fyrir hverjar 1000 meðgöngur.

Ekki má nota flúoxetín á meðgöngu nema að klínískt ástand konunnar sé þannig að hún þarfnist meðferðar með flúoxetíni og hugsanlegur ávinningur réttlæti hugsanlega áhættu fyrir fóstrið. Forðast skal að stöðva meðferð snögglega á meðgöngu (sjá kafla 4.2 „Skammtar og lyfjagjöf“). Ef flúoxetín er notað á meðgöngu skal gæta varúðar, einkum við lok meðgöngu eða rétt fyrir fæðingu þar sem önnur áhrif hafa komið fram hjá nýburum: pírtingur, skjálfti, slekja (hypotonia), viðvarandi grátur, sogvandamál eða svefnörðugleikar. Þessi einkenni benda til annað hvort serótónvirkra áhrifa eða fráhrarfseinkenna. Tengja má tímasetningu þeirra og hversu lengi þau standa yfir, löngum helmingunartíma flúoxetíns (4–6 dagar) og virka umbrotsefnisins norflúoxetíns (4–16 dagar). Gögn fengin úr áhorfsrannsókn benda til aukinnar hættu (minna en tvöfalt meiri hættu) á blæðingum eftir fæðingu við notkun SSRI-/SNRI-lyfja á síðasta mánuði fyrir fæðingu (sjá kafla 4.4 og 4.8).

### Brjóstagjöf

Vitað er að flúoxetín og umbrotsefni þess norflúoxetín eru skilin út í brjóstamjól.

Greint hefur verið frá aukaverkunum hjá ungbörnum á brjósti. Ef meðferð með flúoxetíni er talin nauðsynleg skal íhuga að hætta brjóstagjöf. Ef brjóstagjöf er hins vegar haldið áfram skal ávísa lægsta virka skammtinum af flúoxetíni.

### Frjósemi

Dýrarannsóknir hafa sýnt að flúoxetín 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**

Flúoxetín hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs eða notkunar véla. Þrátt fyrir að sýnt hafi verið fram á að flúoxetín hefur ekki áhrif á hreyfigetu heilbrigðra sjálfboðaliða geta öll geðvirk lyf haft áhrif á dómgreind eða hæfni. Sjúklingum skal ráðlagt að forðast að aka bíl eða stjórna hættulegum vélum þar til þeir eru nokkuð vissir um að lyfið hafi ekki áhrif á hæfni þeirra.



## 4.8 Aukaverkanir

### Samantekt á öryggisupplýsingum

Algengustu aukaverkanirnar sem tilkynnt var um við notkun flúoxetíns voru höfuðverkur, ógleði, svefnleysi, þreyta og niðurgangur. Dregið getur úr alvarleika og tíðni aukaverkana við áframhaldandi meðferð og leiða þær almennt ekki til þess að meðferð sé hætt.

### Tafla yfir aukaverkanir

Í töflunni hér fyrir neðan eru aukaverkanir sem tilkynnt hefur verið um við meðferð með flúoxetíni hjá fullorðnum og börnum. Sumar þessara aukaverkana eru sameiginlegar með öðrum SSRI lyfjum.

Eftirfarandi tíðni hefur verið reiknuð út frá klínískum rannsóknum hjá fullorðnum (n = 9297) og út frá tilkynningum eftir markaðssetningu.

Áætluð tíðni: 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  $< 1/1.000$ ) og tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum).

Mjög algengar	Algengar	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar	Tíðni ekki þekkt
<i>Blóð og eitlar</i>				
			Blóðflagnafæð, daufkyrningafæð, hvítkornafæð	
<i>Ónæmiskerfi</i>				
			Bráðaofnæmisviðbrögð, blóðvatnseitrun	
<i>Innkirtlar</i>				
			Óeðlileg seyting þvagtemprunarhormóns	
<i>Efnaskipti og næring</i>				
	Minnkuð matarlyst <sup>1</sup>		Blóðnatríumlækkun	
<i>Gedræn vandamál</i>				
Svefnleysi <sup>2</sup>	Kvíði, taugaveiklun, órói, spenna, minnkuð kynhvöt <sup>3</sup> , svefntruflanir, óeðlilegir draumar <sup>4</sup>	Afsjálfgun (depersonalisation), hækkað geðslag, sæluvíma, óeðlilegar hugsanir, óeðlileg fullnæging <sup>5</sup> , tannagnístran, sjálfsvígshugsanir og -hegðun <sup>6</sup>	Ólmhugur, geðhæð, ofskynjanir, æsingur, kvíðaköst, ringl, stam, árásargirmi	
<i>Taugakerfi</i>				
Höfuðverkur	Skert einbeiting, sundl, bragðtruflun, svefnhöfgi, syfja <sup>7</sup> , skjálfti	Skynhreyfiofvirgni (psychomotor hyperactivity), hreyfingartregða, hreyfiglöp, jafnvægistruflun, vöðvarykkjakrampi, minnisskerðing	Krampar, hvíldaróþol, síðkomin hreyfitruflun (buccoglossal syndrome), serótónínheilkenni	
<i>Augu</i>				
	Þokusýn	Ljósopstæring		
<i>Eyru og völundarhús</i>				
		Eyrnasuð		
<i>Hjarta</i>				

	Hjartsláttarónot, lengt QT-bil á hjartalínuriti (QTcF $\geq$ 450 msec) <sup>8</sup>		Sleglatakttruflanir, þ.m.t. <i>torsade des pointes</i>	
<i>Æðar</i>				
	Roði <sup>9</sup>	Lágbrýstingur	Æðabólga, æðavíkkun	
<i>Öndunarfæri brjósthol og miðmæti</i>				
	Geispi	Mæði, blóðnasir	Kokbólga, aukaverkanir frá lungum (þ.m.t. bólgusvörun af mismunandi vefjafræðilegum toga og/eða bandvefsmýndun) <sup>10</sup>	
<i>Meltingarfæri</i>				
Niðurgangur, ógleði	Uppköst, meltingartruflanir, munnþurrkur	Kyngingartregða, blæðingar í meltingarfærum <sup>11</sup>	Verkur í vélinda	
<i>Lifur og gall</i>				
			Sérkennileg lifrabólga	
<i>Húð og undirhúð</i>				
	Útbrot <sup>12</sup> , ofsakláði, kláði, aukin svitamyndun	Skalli, aukin tilhneiging til marbletta, kaldur sviti	Ofnæmisbjúgur, flekkblæðing, ljósnæmi, purpuri, regnbogaróðasótt, Stevens-Johnson heilkenni, eitrunardreplos húðþekju (Lyell-heilkenni)	
<i>Stoðkerfi og bandvefur</i>				
	Liðverkir	Vöðvakippir	Vöðvaverkir	
<i>Nýru og þvagfæri</i>				
	Tíð þvaglát <sup>13</sup>	Þvaglátstregða	Þvagteppa, þvaglátstruflun	
<i>Æxlunarfæri og brjóst</i>				
	Blæðing úr leggöngum <sup>14</sup> , ristuflanir, truflanir á sáðláti <sup>15</sup>	Truflanir á kynlífi <sup>16</sup>	Sjálfvakið mjólkurrennsli, blóðþrólaktínhækkun, sístaða reðurs	Blæðingar eftir fæðingu <sup>18</sup>
<i>Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað</i>				
Þreyta <sup>17</sup>	Taugaveiklun, kuldahrollur	Slappleiki, óeðlileg liðan, kuldatilfinning, hitatilfinning	Blæðingar úr slímhúð	
<i>Rannsóknarniðurstöður</i>				
	Þyngdartap		Hækkun transamínasa, hækkun gammaglútamýltransferasa	

<sup>1</sup> Þar með talið lystarleysi

<sup>2</sup> Þar með talið að vakna mjög snemma, erfiðleikar við að sofna og vakna um miðjar nætur

<sup>3</sup> Þar með talið skortur á kynhvöt

<sup>4</sup> Þar með talið martraðir

<sup>5</sup> Þar með talið skortur á fullnægingu

<sup>6</sup> Þar með talin sjálfsvíg, sjálfsvígshætta vegna þunglyndis, sjálfsskaði af ásetningi, sjálfsskaðahugmyndir, sjálfsvígshæðun, sjálfsvígshugmyndir, sjálfsvígstilraunir, sjúklegar hugsanir, sjálfsskaðahæðun. Þessi einkenni geta verið vegna undirliggjandi sjúkdóms

<sup>7</sup> Þar með talið svefnisækni, deyfð

- <sup>8</sup> Byggt á mælingum úr hjartalínuritum í klínískum rannsóknum
- <sup>9</sup> Þar með talin hitakóf
- <sup>10</sup> Þar með talin lungnahrún, millivefjalungnasjúkdómur, lungnabólga
- <sup>11</sup> Algengast þar á meðal er blæðing í tannholdi, blóðug uppköst, blóðugar hægðir, blæðing úr endaparmi, blóðugur niðurgangur, tjöruhægðir og blæðandi magasár
- <sup>12</sup> Þar með talin roðapöt, flagnandi útbrot, hitaútbrot, útbrot, útbrot með roða, útbrot í háirsekkjum, almenn útbrot, dröfnuútbrot, upphleypt dröfnuútbrot, mislingalík útbrot, upphleypt útbrot, kláðaútbrot, blöðruútbrot, roðapöt um nafla
- <sup>13</sup> Þar með talin óeðlilega tíð þvaglát (pollakiuria)
- <sup>14</sup> Þar með talin blæðing í leghálsi, starfstruflun legs, blæðing í legi, blæðing í kynfærum, asatíðir með millitíðablæðingum, asatíðir, millitíðablæðingar (metrorrhagia), stuttur tíðahringur (polymenorrhea), blæðingar eftir tíðahvörf, blæðing í legi, blæðing í leggöngum
- <sup>15</sup> Þar með talin ekkert sáðlát, óeðlilegt sáðlát, snemmbúið sáðlát, seinkun á sáðláti, versnandi sáðlát
- <sup>16</sup> Getur af og til verið viðvarandi eftir að meðferð hefur verið hætt
- <sup>17</sup> Þar með talið þróttleysi
- <sup>18</sup> Þessi aukaverkun hefur verið tilkynnt eftir notkun SSRI-/SNRI-lyfja (sjá kafla 4.4 og 4.6).

### Lýsing á völdum aukaverkunum

#### *Sjálfsvíg/sjálfsvígshugsanir eða klínísk versnun*

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

#### *Beinbrot*

Faraldsfræðilegar rannsóknir, sem aðallega fóru fram hjá sjúklingum 50 ára og eldri, sýna aukna hættu á beinbrotum hjá sjúklingum sem fá SSRI-lyf og þríhringlaga geðdeyfðarlyf. Orsakir sem þessu valda eru ekki þekktar.

#### *Fráhrarfseinkenni sem hafa sést þegar meðferð með flúoxetíni er hætt*

Fráhrarfseinkenni eru algeng þegar meðferð er hætt. Svimi, skyntruflanir (m.a. náladofi), svefntruflanir (m.a. svefnleysi og ákafir draumar), þróttleysi, æsingur eða kvíði, ógleði og/eða uppköst, skjálfti og höfuðverkur eru algengustu einkenni sem greint hefur verið frá. Yfirleitt eru þessi einkenni væg eða miðlungsmikil og ganga yfir af sjálfu sér, en geta þó hjá sumum sjúklingum verið verulega mikil og/eða langvinn (sjá kafla 4.4). Því er mælt með að skammtar séu minnkaðir smám saman þegar ekki er lengur talin þörf á flúoxetín meðferð (sjá kafla 4.2 og 4.4).

### Börn (sjá kafla 4.4 og 5.1)

Hér að neðan er lýst aukaverkunum sem sérstaklega hefur orðið vart við eða í annarri tíðni hjá þessum hópi. Tíðni þessara aukaverkana er byggð á útsetningu í klínískum rannsóknum hjá börnum (n=610). Í klínískum rannsóknum hjá börnum var oft greint frá sjálfsvígstengdri hegðun (sjálfsvígstilraunum og sjálfsvígshugsunum), fjandskap (tilvik sem greint var frá voru: reiði, þirringur, árásargirni, æsingur, virkjunarheilkenni (e. activation syndrome)), oflætisviðbrögðum, þar með talin oflæti og ólmhugur (ekki hafði áður verið greint frá slíkum tilvikum hjá þessum sjúklingum) og blóðnasir, og þessi einkenni sáust oftast hjá börnum og unglingum sem fengu meðferð með þunglyndislyfjum samanborið við þau sem fengu lyfleysu.

Einstaka tilfelli af vaxtarhömlun hafa komið fram við klíníska notkun lyfsins (sjá einnig kafla 5.1). Í klínískum rannsóknum hjá börnum var meðferð með flúoxetíni einnig tengd lækkan á gildum alkalísks fosfatas.

Tilkynnt hefur verið um einstaka tilfelli um meinvik þar sem hugsanlegt er að klínísk notkun fyrir börn og unglínga hafi seinkað kynþroska eða valdið kynferðisstarfstruflun (sexual dysfunction) (sjá einnig 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](http://www.lyfjastofnun.is).

## 4.9 Ofskömmun

### Einkenni

Tilvik um ofskömmun flúoxetíns eins sér hafa venjulega verið væg. Einkenni ofskömmunar eru meðal annarra ógleði, uppköst, krampar, truflanir á starfsemi hjarta- og æðakerfis allt frá einkennalausum hjartsláttartruflunum (þ.m.t. gáttasleglataktur og sleglatakttruflanir) eða breytingum á hjartalínuriti sem benda til QTc-lengingar, til hjartastopps (þ.m.t. örsjaldan „torsades de pointes“), truflanir á starfsemi lungna og merki um breytingar á ástandi miðtaugakerfis allt frá örvun til dás. Dauðsföll sem rekja má til ofskömmunar flúoxetíns eins og sér hafa verið ákaflega fá.

### Meðferð

Mælt er með að fylgst sé með hjartalínuriti og lífsmörkum ásamt almennum einkenna- og stuðningsmeðferðum. Engin sérstök mót efni eru þekkt.

Ólíklegt er að þvagræsilyf, blóðskilun, blóðsíun og blóðskipti séu til bóta. Virk lyfjakol sem nota má með sorbitóli gætu virkað eins vel 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 þunglyndislyfjum að vera lengur undir nánu eftirliti læknis ef þeir taka einnig eða hafa nýlega tekið flúoxetín.

## 5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

### 5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Sértekir serótónín-endurupptökuhemlar. ATC flokkur: N06A B03.

### Verkunarháttur

Flúoxetín er sértekur serótónínendurupptökuhemill og skýrir það trúlega verkunarmátann. Flúoxetín hefur nær enga sækni í aðra viðtaka eins og  $\alpha$ 1-,  $\alpha$ 2- og  $\beta$ -adrenvirka; serótónvirka; dópamínvirka; histamínvirka1; múskarín, eða GABA viðtaka.

### Verkun og öryggi

#### *Alvarlegt þunglyndi*

Klínískar rannsóknir á sjúklingum með alvarlegt þunglyndi 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% lækkun á HAM-D kvarða) og sjúkdómshléa, í samanburði við lyfleysu.

#### *Skammtaháð svörun*

Í rannsóknum með reglubundnum skömmum hjá sjúklingum með alvarlegt þunglyndi kemur fram að skammtasvörun er jöfn (e. 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.

#### *Áráttu- og þráhyggjuröskun*

Í skammtímarannsóknum (styttri en 24 vikur), reyndist flúoxetín marktækt virkara en lyfleysa. Áhrif meðferðar komu fram við 20 mg/dag en betri svörun kom fram við hærri skammta (40–60 mg/dag). Í langtímarannsóknum (í framlengingarfasa við þrjár skammtímarannsóknir og í rannsókn á fyrirbyggjandi áhrifum gegn bakslagi) hefur ekki verið sýnt fram á virkni.

#### *Lotugræðgi (bulimia nervosa)*

Í skammtímarannsóknum (styttri en 16 vikur) hjá göngudeildarsjúklingum sem uppfylltu DSM-III-R-skilyrði varðandi lotugræðgi reyndist flúoxetín 60 mg/dag marktækt virkara en lyfleysa við að draga úr

lotuáti, uppköstum og aðgerðum til að tæma meltingarveg. 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 dag samfelld í 6 tíðahringi og batamerki komu fram samkvæmt aðal mælikvarða á virkni (pirringur, kvíði og andleg vanlíðan). Í seinni rannsókninni var flúoxetín aðeins gefið í gulfasa (luteal phase) tíðahringisins (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 flúoxetín í 20 mg skömmtum er marktækt áhrifaríkara en lyfleysa. Þetta er byggt á lækun á heildarstigum í Childhood Depression Rating Scale-Revised (CDRS-R) og stigum í Clinical Global Impression of Improvement (CGI-I). Í báðum rannsóknunum uppfylltu sjúklingarnir skilyrði fyrir miðlungs og alvarlegt þunglyndi (DSM-III eða DSM-IV) í þrem mismunandi mótum hjá starfandi barnageðlæknum. Virkni í flúoxetín 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 flúoxetíns miðlungs mikil. Svörunarhlutfall (fyrsti endapunktur, skilgreindur sem 30% lækun í CDRS-R stigum) sýndi tölfræðilega marktækan mun í annarri af tveimur þessara lykilrannsókna (58% með flúoxetíni á móti 32% með lyfleysu,  $P=0,013$  og 65% með flúoxetíni á móti 54% á lyfleysu,  $P=0,093$ ).

Í báðum þessum rannsóknum var heildar meðaltals breyting á CDRS-R frá upphafi að endapunkti 20 fyrir flúoxetín á móti 11 fyrir lyfleysu,  $P=0,002$  og 22 fyrir flúoxetín á móti 15 fyrir lyfleysu  $P<0,001$ .

#### *Áhrif á vöxt, sjá kafla 4.4 og 4.8*

Eftir 19 vikna meðhöndlun höfðu börn sem voru meðhöndluð með flúoxetíni 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 (e. matched control) áhorfsrannsókn þar sem 1,8 ár voru meðaltals útsetning fyrir flúoxetíni, var engin vaxtamismunur hjá börnum sem meðhöndluð voru með flúoxetíni samanborið við viðmiðunarhóp af ómeðhöndluðum börnum (0,0 cm,  $p=0,9673$ ).

## **5.2 Lyfjahvörf**

### Frásog

Flúoxetín frásogast vel úr meltingarvegi eftir inntöku. Aðgengi er ekki háð fæðuinntöku.

### Dreifing

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

Við langtíma meðferð samsvarar stöðug þéttni þeirri þéttni sem sést eftir 4–5 vikna meðferð.

## Umbrot

Lyfjahvarfaferill flúoxetíns er ekki línulegur og verður fyrir áhrifum í fyrstu umferð um lifur. Hámarksplasmabéttni kemur almennt fram 6 til 8 klst. eftir inngjöf. Flúoxetín er umbrotið að verulegu leyti fyrir tilstilli fjölforma ensímsins CYP2D6. Flúoxetín er umbrotið fyrst og fremst í lifur í virka umbrotsefnið norflúoxetín (desmetýlflúoxetín), 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 eftir að meðferð er hætt. Útskilnaður er aðallega (um 60%) um nýru. Flúoxetín er skilið út í brjóstamjólk.

## Sérstakir hópar

### *Aldraðir*

Lyfjahvörf breytast ekki hjá heilbrigðum eldri sjúklingum samanborið við yngri fullorðna.

### *Börn*

Flúoxetín styrkur hjá börnum er að meðaltali um það bil 2 sinnum hærri en það sem sést hefur hjá unglingum og styrkur norflúoxetíns er að meðalatali 1,5 sinnum hærri. Jafnvægisstyrkur í plasma er háður líkamsþyngd og er hærri 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 lifrarástærsemi*

Ef um lifrarástærsemi er að ræða (skorpulifur vegna áfengisneyslu) lengjast helmingunartímar flúoxetíns og norflúoxetíns í annars vegar 7 og hins vegar 12 daga. Íhuga skal lægri skammt eða fækkun skammta.

### *Skert nýrnarástærsemi*

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

## **5.3 Forklínískar upplýsingar**

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

### 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.

Styrkurinn í fæðunni gaf skammta sem jafngiltu u.þ.b. 1,5, 3,9 og 9,7 mg af flúoxetíni/kg líkamsþyngdar.

Hjá karlkyns músum sem fengu meðferð með flúoxetíni í fæðu 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 hjá ungum dýrum

Niðurstöður úr rannsóknum á eitrunaráhrifum í ungum CD rottum sýndu að flúoxetín hydróklórið 30 mg/kg/dag gefið 21 til 90 dögum eftir fæðingu leiddi til óafturkræfrar rýrnunar og drepis á eistum, myndunar á þekju frymisbólum á eistnalýppum og vanþroskaðra og óvirkra æxlunarfæra kvenrottna samhliða minnkaðri frjósemi. Seinkun á kynþroska kom fram hjá karldýrum (10 og 30 mg/kg/dag) og í kvendýrum (30 mg/kg/dag). Mikilvægi þessara niðurstaðna fyrir menn er ekki ljós. Rottur sem fengu 30 mg/kg voru einnig með minni lærlegg en samanburðarhópur ásamt rýrnun, drepi

og einnig minni endurnýjun beinagrindarvöðva. Með 10 mg/kg/dag voru þeir plasma styrkir sem náðust í dýrum um 0,8 til 8,8 sinnum (flúóxetín) og 3,6 til 23,2 sinnum (norflúóxetín) þeir sem venjulega sjást hjá börnum. Með 3 mg/kg/dag voru þeir plasmastyrkir sem náðust hjá dýrum u.þ.b. 0,04 til 0,5 sinnum (flúóxetín) og 0,3 til 2,1 sinnum (norflúóxetín) 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 tilraun sem gerð hefur verið í ungum músum (meðhöndlaðar á degi 4 til 21 eftir fæðingu) hefur sýnt fram á að hindrun á serótónín flutningi 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**

Örkristallaður sellulósi  
Natríumkroskarmellósi  
Vatnsfrí kísilkvoða  
Magnesíumsterat

### **6.2 Ósamrýmanleiki**

Á ekki við.

### **6.3 Geymsluþol**

4 ár

### **6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu**

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

### **6.5 Gerð íláts og innihald**

Þynnupakkningar: PVC/PE/PVDC og Ál.

Pakkningastærðir: 10, 10x1, 12, 14, 20, 28, 30, 30x1, 50, 100 og 250 lausnartöflur.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

### **6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun**

Engin sérstök fyrirmæli.

## **7. MARKAÐSLEYFISHAFI**

Actavis Group PTC ehf.  
Dalshraun 1  
220 Hafnarfjörður

**8. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

IS/1/06/005/01

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

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 17. mars 2006.

Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 24. ágúst 2009.

**10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS**

16. nóvember 2023.