

# ข้อมูลยาสำหรับบุคลากรทางการแพทย์

## ยาฟลูออกซีทีนไฮโดรคลอไรด์

### 1. ชื่อผลิตภัณฑ์ (Name of the Medicinal Product)

[ชื่อการค้า] 20 มิลลิกรัม ชนิดแคปซูล <ข้อมูลบริษัทยา>

[ชื่อการค้า] 20 มิลลิกรัม ชนิดเม็ด <ข้อมูลบริษัทยา>

### 2. ส่วนประกอบและปริมาณตัวยาสำคัญ (Qualitative and quantitative composition)

#### รูปแบบแคปซูล

ใน 1 แคปซูล ประกอบด้วย ฟลูออกซีทีนไฮโดรคลอไรด์ (Fluoxetine hydrochloride) สมมูลกับฟลูออกซีทีน (Fluoxetine) 20 มิลลิกรัม

#### รูปแบบยาเม็ด

ใน 1 เม็ด ประกอบด้วย ฟลูออกซีทีนไฮโดรคลอไรด์ (Fluoxetine hydrochloride) สมมูลกับฟลูออกซีทีน 20 มิลลิกรัม

### 3. ลักษณะและรูปแบบยาทางเภสัชกรรม (Pharmaceutical Form)

รูปแบบแคปซูล: <ข้อมูลบริษัทยา>

รูปแบบยาเม็ดกระจายตัวในน้ำ: <ข้อมูลบริษัทยา>

### 4. คุณสมบัติทางคลินิก (Clinical Particulars)

#### 4.1 ข้อบ่งใช้ (Therapeutic indication)

- 1) ใช้รักษาโรคซึมเศร้า (Major Depressive Disorder) ทั้งการรักษาแบบเฉียบพลันและการรักษาแบบต่อเนื่อง (maintenance treatment) ในผู้ใหญ่ และในผู้ป่วยเด็กที่มีอายุระหว่าง 8 – 18 ปี
  - ใช้รักษาอาการของโรคซึมเศร้าที่อาจมีหรือไม่มีควมวิตกกังวลร่วม
  - ใช้เมื่อต้องการรักษาโรคซึมเศร้าแต่ไม่ต้องการได้รับผลข้างเคียงจากยาที่มีฤทธิ์ทำให้ง่วงนอน (sedation)
- 2) ใช้รักษาอาการทางจิตประเภทย้ำคิดย้ำทำ (Obsessive-Compulsive Disorder) ทั้งการรักษาแบบเฉียบพลัน และการรักษาแบบต่อเนื่อง (maintenance treatment) ในผู้ใหญ่และในผู้ป่วยเด็กที่มีอายุระหว่าง 7 – 17 ปี
- 3) ใช้รักษาพฤติกรรมผิดปกติทางการกินแบบ Bulimia nervosa ได้แก่ binge-eating และ vomiting behavior ที่มีระดับความรุนแรงปานกลางถึงรุนแรงมากทั้งการรักษาแบบเฉียบพลันและแบบต่อเนื่อง (maintenance treatment) ในผู้ใหญ่
- 4) ใช้รักษาอาการตื่นกลัว (Panic Disorder) แบบเฉียบพลัน ในผู้ใหญ่ โดยอาจมีหรือไม่มีอาการกลัวเมื่ออยู่ในที่ชุมชน (Agoraphobia) ร่วมด้วย
- 5) ใช้รักษาอารมณ์แปรปรวนก่อนมีประจำเดือน (Pre-menstrual Dysphoric Disorder; PMDD)

## หลักเกณฑ์การวินิจฉัยอารมณ์แปรปรวนก่อนมีประจำเดือน (PMDD)

อาการ PMDD เป็นกลุ่มอาการที่สังเกตได้ชัดเจน มักเกิดขึ้นเป็นวงจร ส่วนมากพบในช่วงสัปดาห์สุดท้ายของระยะ Luteal phase ของแต่ละรอบประจำเดือน อาการที่แสดง ได้แก่ ภาวะซึมเศร้า ภาวะวิตกกังวล ภาวะทางอารมณ์ที่ไม่มั่นคง เกิดความบกพร่องในการเข้าสังคม และ/หรือความสามารถในการทำงานผิดปกติ นอกจากนี้ ยังอาจแสดงอาการทางกายภาพได้ เช่น การเจ็บคัดตึง เต้านมหรือเต้านมบวม ปวดศีรษะ เกิดความเจ็บปวดของกล้ามเนื้อหรือข้อต่อ ท้องอืด น้ำหนักขึ้น เป็นต้น การเกิดอาการข้างต้นต้องอยู่ในระดับรุนแรง

อาการ PMDD จำเป็นต้องวินิจฉัยออกจากอาการก่อนมีประจำเดือน (Pre-menstrual Tension) ซึ่งอาการก่อนมีประจำเดือนจะเกิดความรุนแรงของอาการอยู่ในระดับน้อยและส่งผลกระทบต่อการใช้ชีวิตประจำวัน น้อย นอกจากนี้ยังต้องแยกจากอาการผิดปกติทางจิตอื่นๆ ด้วย

- 6) ใช้ร่วมกับ Olanzapine ในการรักษาโรคอารมณ์สองขั้วชนิดที่ 1 (Bipolar I Disorder) ระยะเวลาที่มีอาการซึมเศร้า (depressive episode) แบบเฉียบพลัน
- 7) ใช้ร่วมกับ Olanzapine ในการรักษาโรคซึมเศร้าแบบเฉียบพลัน ในผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาโรคซึมเศร้า (Treatment Resistant Depression)

## 4.2 ขนาดยาและวิธีการใช้ยา (Posology and method of administration)

### 4.2.1 ขนาดยาแนะนำ (Recommended dose)

#### ขนาดยาในผู้ใหญ่

##### 1. สำหรับรักษาโรคซึมเศร้า (Major Depressive Disorder)

- ขนาดยาเริ่มต้น รับประทานครั้งละ 20 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง ตอนเช้า
- ถ้าอาการทางคลินิกไม่ดีขึ้นหลังจากให้ยาหลายสัปดาห์ สามารถเพิ่มขนาดยามากกว่า 20 มิลลิกรัมต่อวัน โดยให้วันละ 1 ครั้ง ตอนเช้า หรือแบ่งให้วันละ 2 ครั้ง ตอนเช้าและกลางวัน ขนาดยาสูงสุดไม่เกิน 80 มิลลิกรัมต่อวัน
- จะเห็นผลการรักษาหลังจากที่รับประทานยาไปแล้วอย่างน้อย 4 สัปดาห์
- ผู้ป่วยโรคซึมเศร้าควรให้การรักษาในระยะเวลาที่นานเพียงพออย่างน้อย 6 เดือน จนกว่าจะไม่มีอาการซึมเศร้า

##### 2. สำหรับรักษาอาการทางจิตประเภทย้ำคิดย้ำทำ (Obsessive-Compulsive Disorder)

- ขนาดยาสำหรับรักษาอาการทางจิตประเภทย้ำคิดย้ำทำ คือช่วง 20 - 60 มิลลิกรัมต่อวัน โดยขนาดยาเริ่มต้น แนะนำให้รับประทานครั้งละ 20 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง ตอนเช้า

- ถ้าอาการทางคลินิกไม่ดีขึ้นหลังจากให้ยาหลายสัปดาห์ สามารถเพิ่มขนาดยามากกว่า 20 มิลลิกรัมต่อวัน ขนาดที่แนะนำคือช่วง 20 - 60 มิลลิกรัมต่อวัน โดยให้วันละ 1 ครั้ง ตอนเช้า หรือแบ่งให้วันละ 2 ครั้ง ตอนเช้าและกลางวัน ขนาดยาสูงสุดไม่เกิน 80 มิลลิกรัมต่อวัน
  - ผลการรักษาสูงสุดจะพบหลังจากที่รับประทานยาไปแล้ว 5 สัปดาห์หรือนานกว่า
  - ถ้าอาการไม่ดีขึ้นภายใน 10 สัปดาห์ ควรพิจารณาให้ยาอื่น
3. สำหรับรักษาพฤติกรรมผิดปกติทางการกินแบบ Bulimia nervosa
- ขนาดยาเริ่มต้น รับประทานครั้งละ 60 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง ตอนเช้า
4. สำหรับรักษาอาการตื่นกลัว (Panic disorder)
- ขนาดยาเริ่มต้น รับประทาน 10 มิลลิกรัมต่อวัน หลังจากนั้น 1 สัปดาห์ควรเพิ่มขนาดยาเป็น 20 มิลลิกรัมต่อวัน
  - ถ้าอาการทางคลินิกไม่ดีขึ้นหลังจากให้ยาหลายสัปดาห์ อาจเพิ่มขนาดยาได้ แต่ไม่มีการศึกษาเป็นระบบเพื่อประเมินผลของการให้ยาขนาดมากกว่า 60 มิลลิกรัมต่อวันในการรักษาอาการตื่นกลัว
5. สำหรับรักษาอารมณ์แปรปรวนก่อนมีประจำเดือน (PMDD)

- รับประทานยาขนาด 20 มิลลิกรัมต่อวันอย่างต่อเนื่อง หรือ
- รับประทานยาขนาด 20 มิลลิกรัมต่อวัน ล่วงหน้า 14 วันก่อนมีประจำเดือน จนถึงวันแรกของการมีประจำเดือน (ทำเช่นนี้ทุกรอบประจำเดือน)

6. สำหรับรักษาโรคอารมณ์สองขั้วชนิดที่ 1 (Bipolar I Disorder) ระยะที่มีอาการซึมเศร้า (depressive episode) แบบเฉียบพลัน

- ขนาดยาเริ่มต้น รับประทานยา Fluoxetine 20 มิลลิกรัม ร่วมกับยา Olanzapine 5 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง ตอนเย็น
- สามารถปรับขนาดยาได้ตามผลในการรักษาและความทนต่อยาของผู้ป่วย ขนาดที่แนะนำของ fluoxetine คือ 20-50 มิลลิกรัม/วัน และ olanzapine 5-12.5 มิลลิกรัม/วัน

7. สำหรับรักษาโรคซึมเศร้าแบบเฉียบพลัน ในผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาโรคซึมเศร้า (Treatment Resistant Depression)

- ขนาดยาเริ่มต้น รับประทานยา Fluoxetine 20 มิลลิกรัมร่วมกับยา Olanzapine 5 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง ตอนเย็น
- สามารถปรับขนาดยาได้ตามผลในการรักษาและความทนต่อยาของผู้ป่วย ขนาดที่แนะนำของ fluoxetine คือ

20-50 มิลลิกรัม/วัน และ olanzapine 5-20 มิลลิกรัม/วัน

- ความปลอดภัยของการใช้ fluoxetine มากกว่า 75 มิลลิกรัม ร่วมกับ olanzapine มากกว่า 18 มิลลิกรัม ไม่ได้รับการยืนยันจากการศึกษาทางคลินิก

## ขนาดยาในเด็ก

### 1. รักษาอาการซึมเศร้า (Major Depressive Disorder)

- ขนาดยาเริ่มต้น 10 มิลลิกรัมต่อวัน หรือ 20 มิลลิกรัมต่อวัน
- ถ้าเริ่มต้นขนาด 10 มิลลิกรัมต่อวัน หลังจากนั้น 1 สัปดาห์ให้เพิ่มเป็น 20 มิลลิกรัมต่อวัน
- อย่างไรก็ตามในผู้ป่วยเด็กที่น้ำหนักน้อยพบว่ามีระดับยาในพลาสมาสูง ดังนั้นในผู้ป่วยเด็กที่น้ำหนักน้อยขนาดยาเริ่มต้นและขนาดยาเป้าหมายคือ 10 มิลลิกรัมต่อวัน แต่ถ้าให้การรักษหลายสัปดาห์แล้วอาการทางคลินิกยังไม่ดีขึ้นอาจเพิ่มขนาดยาเป็น 20 มิลลิกรัมต่อวัน
- จะเห็นผลการรักษาหลังจากที่รับประทานยาไปแล้วอย่างน้อย 4 สัปดาห์

### 2. รักษาอาการทางจิตประเภทย้ำคิดย้ำทำ (Obsessive-Compulsive Disorder)

- ขนาดยาเริ่มต้น 10 มิลลิกรัมต่อวัน หลังจากนั้น 2 สัปดาห์ให้เพิ่มเป็น 20 มิลลิกรัมต่อวัน ถ้าอาการทาง

คลินิกไม่ดีขึ้นหลังจากให้ยาหลายสัปดาห์ สามารถเพิ่มขนาดยามากกว่า 20 มิลลิกรัมต่อวัน ขนาดที่แนะนำคือ ช่วง 20 - 60 มิลลิกรัมต่อวัน

- ในผู้ป่วยเด็กที่น้ำหนักน้อย ขนาดยาเริ่มต้นคือ 10 มิลลิกรัมต่อวัน แต่ถ้าให้การรักษายาหลายสัปดาห์แล้วอาการทางคลินิกยังไม่ดีขึ้นอาจเพิ่มขนาดยา ซึ่งขนาดยาที่แนะนำคือช่วง 20 - 30 มิลลิกรัมต่อวัน

### **ขนาดยาในผู้ป่วยกลุ่มพิเศษ**

#### **ขนาดยาในผู้สูงอายุ**

- ผู้สูงอายุควรได้รับขนาดยาที่ต่ำกว่าหรือความถี่ในการให้ยาน้อยกว่าผู้ป่วยวัยผู้ใหญ่ เนื่องจากผู้สูงอายุเป็นกลุ่มที่มีความเสี่ยงสูงในการเกิดอาการไม่พึงประสงค์คือ hyponatremia
- ขนาดยาเริ่มต้นที่แนะนำสำหรับผู้สูงอายุคือ 10 มิลลิกรัมต่อวัน อาจปรับยาเพิ่มได้ครั้งละ 10-20 มิลลิกรัมต่อวันทุกๆ 2-3 สัปดาห์ ไม่ควรรับประทานยาก่อนนอน ยกเว้นในรายที่พบอาการข้างเคียงของยาที่ทำให้หงวนนอน
- ควรระวังในการเพิ่มขนาดยาในผู้สูงอายุ โดยทั่วไปไม่ควรได้รับเกิน 40 มิลลิกรัมต่อวัน และขนาดยาสูงสุดไม่ควรเกิน 60 มิลลิกรัมต่อวัน

#### **ขนาดยาของผู้ที่มีการทำงานของไตบกพร่อง**

- ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยา การปรับขนาดยาขึ้นอยู่กับ การตอบสนองทางคลินิกของแต่ละบุคคล

- ผู้ที่ต้องมีการฟอกไต ไม่พบการสะสมของ fluoxetine และ norfluoxetine ที่มากเกินไปในผู้ที่ได้รับยาขนาด 20 มิลลิกรัมต่อวันโดยการรับประทาน ค่าทางเภสัชจลนศาสตร์ของยาไม่มีการเปลี่ยนแปลง การปรับขนาดยาขึ้นอยู่กับ การตอบสนองทางคลินิกของแต่ละบุคคล

### **ขนาดยาของผู้ที่มีการทำงานของตับบกพร่อง**

- ผู้ที่มีการทำงานของตับบกพร่องควรได้รับขนาดยาที่ต่ำกว่าหรือความถี่ในการให้ยาน้อยกว่าผู้ป่วยวัยผู้ใหญ่ โดยเฉพาะผู้เป็นโรคตับแข็ง เนื่องจากผู้ที่มีการทำงานของตับบกพร่องจะมีการขจัด fluoxetine และ norfluoxetine ได้ลดลง
- ใน Compensated cirrhosis without ascites ให้ขนาดยา 50% ของขนาดยาปกติ

### **การใช้ fluoxetine ร่วมกับ olanzapine**

- ในผู้ที่มีปัจจัยที่จะเกิดอาการความดันโลหิตต่ำ ผู้ที่มีการทำงานของตับบกพร่อง ผู้ที่มีปัจจัยร่วมกันหลายๆ ชนิด ที่จะทำให้การเมแทบอลิซึมของ olanzapine หรือ fluoxetine ลดลง (เช่น เพศหญิง ผู้สูงอายุ ผู้ไม่สูบบุหรี่) หรือผู้ป่วยที่มีความไวต่อ olanzapine ควรปรับขนาด

ยาเริ่มต้นของ olanzapine เป็น 2.5 – 5 มิลลิกรัม  
ร่วมกับ fluoxetine 20 มิลลิกรัม

### **ขนาดยาสูงสุด**

- ยังไม่มีการประเมินผลของยาที่ขนาดรับประทานมากกว่า 80 มิลลิกรัมต่อวัน ในทุกข้อบ่งใช้
- ยังไม่มีการประเมินผลและความปลอดภัยของการใช้ยาที่ขนาดรับประทานมากกว่า 60 มิลลิกรัมต่อวัน ในเด็กอายุ 7-18 ปี
- ขนาดยาสูงสุดในผู้ใหญ่ 80 มิลลิกรัมต่อวัน
- ขนาดยาสูงสุดในผู้สูงอายุ 80 มิลลิกรัมต่อวัน
- ขนาดยาสูงสุดในวัยรุ่น 60 มิลลิกรัมต่อวัน
- ขนาดยาสูงสุดในเด็กอายุ 7 ปีขึ้นไป เด็กที่มีน้ำหนักตัวน้อย ขนาดยาสูงสุดไม่เกิน 30 มิลลิกรัมต่อวัน เด็กที่มีน้ำหนักปกติ ขนาดยาสูงสุดไม่เกิน 60 มิลลิกรัมต่อวัน
- ยังไม่มีข้อมูลเกี่ยวกับประสิทธิภาพและความปลอดภัยในเด็กอายุน้อยกว่า 7 ปี

### **อาการถอนยาเมื่อหยุดยา fluoxetine**

- ควรหลีกเลี่ยงการหยุดยากะทันหัน หากต้องการหยุดการรักษาด้วย fluoxetine ควรค่อยๆลดขนาดยาลงในระยะเวลาอย่างน้อย 1-2 สัปดาห์ เพื่อลดความเสี่ยงในการเกิดอาการถอนยา หลังจากลดขนาดยาหรือหยุดยา หากเกิดอาการถอนยาที่ทนไม่ได้ให้กลับไปใช้ขนาดยาเดิมก่อนลดขนาด

ยาหรือหยุดยา จากนั้นแพทย์ควรพิจารณาลดขนาดยาในอัตราที่ช้าลง

#### 4.2.2 วิธีการบริหารยา (Mode of administration)

เป็นยารับประทาน อาจรับประทานพร้อมอาหารหรือไม่ก็ได้

#### 4.3 ข้อห้ามใช้ (Contraindication)

- ห้ามใช้ในผู้ที่แพ้ต่อฟลูออกซีทีน ไฮโดรคลอไรด์ และส่วนประกอบอื่นๆในตำรับ
- ห้ามใช้ฟลูออกซีทีน ไฮโดรคลอไรด์ร่วมกับยาในกลุ่ม Monoamine oxidase inhibitors เนื่องจากเพิ่มความเสี่ยงในการเกิด serotonin syndrome ต้องหยุดยาในกลุ่ม Irreversible Monoamine oxidase inhibitors ล่วงหน้าอย่างน้อย 2 สัปดาห์ หรือหยุดยาในกลุ่ม Reversible Monoamine oxidase-A inhibitors อย่างน้อย 1 วัน ก่อนเริ่มการรักษาด้วยยาฟลูออกซีทีน ส่วนกรณีต้องการจะเริ่มการรักษาด้วยยาในกลุ่ม Monoamine oxidase inhibitors จำเป็นต้องหยุดการใช้ยาฟลูออกซีทีนอย่างน้อย 5 สัปดาห์ ก่อนเริ่มการรักษาด้วยยาในกลุ่ม Monoamine oxidase inhibitors
- ห้ามใช้ฟลูออกซีทีน ไฮโดรคลอไรด์ร่วมกับ linezolid หรือ methylene blue (แบบให้ทางหลอดเลือดดำ) เนื่องจากเพิ่มความเสี่ยงในการเกิด serotonin syndrome ในกรณีผู้ที่ใช้ยาฟลูออกซีทีนอยู่แล้วจำเป็นต้องได้รับยา linezolid หรือ methylene blue (แบบให้ทางหลอดเลือดดำ) ไม่สามารถใช้ยา

อื่นทดแทนได้ ต้องประเมินว่าการใช้ยา linezolid หรือ methylene blue (แบบให้ทางหลอดเลือดดำ) มีประโยชน์มากกว่าความเสี่ยงที่จะเกิด serotonin syndrome ในผู้ป่วยรายนั้นๆ ต้องหยุดยาฟลูออกซีทีนทันทีก่อนให้ยา linezolid หรือ methylene blue (แบบให้ทางหลอดเลือดดำ) และควรประเมินอาการของ serotonin syndrome เป็นเวลาอย่างน้อย 5 สัปดาห์ หรือ 24 ชั่วโมงหลังจากให้ยา linezolid หรือ methylene blue (แบบให้ทางหลอดเลือดดำ) ครั้งสุดท้าย ขึ้นอยู่กับว่าเหตุการณ์ใดเกิดขึ้นก่อน อาจให้ยาฟลูออกซีทีนอีกได้ในผู้ป่วยเหล่านี้ 24 ชั่วโมงหลังจากได้รับยา linezolid หรือ methylene blue (แบบให้ทางหลอดเลือดดำ) ครั้งสุดท้าย

- ห้ามใช้ฟลูออกซีทีนไฮโดรคลอไรด์ร่วมกับยาไพโมไซด์ (Pimozide) เนื่องจากมีรายงานพบว่า การใช้ยาด้านซึมเศร้าร่วมกับยา Pimozide ทำให้คลื่นไฟฟ้าหัวใจช่วง QT<sub>c</sub> ยาวขึ้น (QT<sub>c</sub> prolongation)

- ห้ามใช้ฟลูออกซีทีนไฮโดรคลอไรด์ร่วมกับยาไธอริดาซีน (Thioridazine) เนื่องจากการเมแทบอลิซึมยา Thioridazine ขึ้นอยู่กับการทำงานของเอนไซม์ CYP2D6 ดังนั้นยาฟลูออกซีทีน ซึ่งยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ CYP2D6 จะลดการเมแทบอลิซึมของยา Thioridazine และเพิ่มระดับยา Thioridazine ในพลาสมา อาจส่งผลให้เกิดคลื่นไฟฟ้าหัวใจช่วง QT<sub>c</sub> ยาวขึ้น (QT<sub>c</sub> prolongation) อันเป็นอาการไม่พึง

ประสงค์ซึ่งขึ้นกับขนาดยาของยา Thioridazine กรณีต้องการ จะเริ่มการรักษาด้วยยาฟลูออกซีทีน ให้หยุดยา Thioridazine ล่วงหน้าอย่างน้อย 2 สัปดาห์ ส่วนกรณีต้องการจะเริ่มการรักษา ด้วยยา Thioridazine ต้องหยุดการใช้ยาฟลูออกซีทีน อย่าง น้อย 5 สัปดาห์

#### 4.4 คำเตือนพิเศษ และข้อควรระวังในการใช้ยา (Special warning and precautions for use)

##### คำเตือน : การฆ่าตัวตายและยาต้านซึมเศร้า

การศึกษาระยะสั้นในผู้ป่วยโรคซึมเศร้าและความผิดปกติทางจิต อื่น ๆ พบว่า การได้รับยาต้านซึมเศร้าเพิ่มความเสี่ยงให้เกิดความคิดที่จะ ฆ่าตัวตายและพฤติกรรมการฆ่าตัวตายในเด็ก วัยรุ่น และผู้ใหญ่ตอนต้น (young adult) มากกว่าผู้ที่ได้รับยาหลอก ดังนั้นการพิจารณาจะให้ยา ฟลูออกซีทีนและยาต้านซึมเศร้าอื่น ๆ แก่เด็ก วัยรุ่น และผู้ใหญ่ตอนต้น ควรพิจารณาความเสี่ยงนี้เปรียบเทียบกับความจำเป็นในการใช้ยา อย่างไรก็ตามในการศึกษาระยะสั้นนี้ไม่พบความเสี่ยงในการฆ่าตัวตาย ที่มากขึ้นในผู้ที่อายุมากกว่า 24 ปีและพบความเสี่ยงในการฆ่าตัวตายที่ ลดลงในผู้ที่อายุ 65 ปีขึ้นไป โรคซึมเศร้าและความผิดปกติทางจิตอื่น ๆ อาจเพิ่มความเสี่ยงในการฆ่าตัวตาย ดังนั้นการเริ่มต้นรักษาด้วยยาต้าน ซึมเศร้าในผู้ป่วยทุกช่วงอายุควรติดตามเฝ้าระวังและสังเกตอาการที่จะ แยกลง การฆ่าตัวตายและพฤติกรรมที่เปลี่ยนแปลงไปอย่างผิดปกติ ควร แนะนำให้ครอบครัวและผู้ดูแลผู้ป่วยสังเกตอาการผู้ป่วยอย่างใกล้ชิด และติดต่อกับแพทย์ผู้สั่งยาเมื่อพบอาการผิดปกติ

##### 1. ระวังความเสี่ยงจากการฆ่าตัวตาย

ผู้ป่วยโรคซึมเศร้าทั้งเด็กและผู้ใหญ่มีความเป็นไปได้ที่จะมีอาการซึมเศร้าแยงและ/หรือมีความคิดที่จะฆ่าตัวตายและมีพฤติกรรมการฆ่าตัวตาย หรือมีพฤติกรรมที่เปลี่ยนแปลงไปผิดปกติ แม้ว่าจะได้รับยาต้านซึมเศร้าหรือไม่ก็ตาม ยาต้านซึมเศร้าอาจมีบทบาทเพิ่มความเสี่ยงในการทำให้มีอาการซึมเศร้าแยงและนำไปสู่การฆ่าตัวตายได้ในผู้ป่วยบางรายในช่วงต้นของการรักษา และช่วงต้นหลังจากหยุดให้ยา จากรายงานการศึกษาทางคลินิกพบว่า ยาต้านซึมเศร้า (ทั้งกลุ่ม SSRI และยาต้านซึมเศร้ากลุ่มอื่น ๆ) เพิ่มความเสี่ยงให้เกิดความคิดที่จะฆ่าตัวตายและพฤติกรรมการฆ่าตัวตายในเด็ก วัยรุ่น และผู้ใหญ่ตอนต้น (young adult; อายุ 18-24 ปี) ที่เป็นโรคซึมเศร้าและความผิดปกติทางจิตอื่นๆ อย่างไรก็ตามในการศึกษาระยะสั้นนี้ ไม่พบความเสี่ยงในการฆ่าตัวตายที่มากขึ้นในผู้ที่อายุมากกว่า 24 ปีและพบความเสี่ยงในการฆ่าตัวตายที่ลดลงในผู้ที่อายุ 65 ปีขึ้นไป

ผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงที่จะฆ่าตัวตายควรได้รับการดูแลอย่างใกล้ชิด หรือควรให้เข้ารับการรักษารักษาในโรงพยาบาล แพทย์ควรบอกให้ผู้ป่วยรายงานถ้ามีอาการแยง และควรสั่งจ่ายยาต้านซึมเศร้าในปริมาณน้อยเพื่อป้องกันการรับประทานยาเกินขนาดเพื่อฆ่าตัวตาย

ครอบครัวและผู้ดูแลผู้ป่วยควรได้รับคำแนะนำให้ติดตามฝ้าระวังและสังเกตอาการกระสับกระส่าย (agitation) วิตกกังวล (anxiety) อาการตื่นกลัว (panic attack) พฤติกรรมไม่เป็นมิตร (hostility) หงุดหงิดฉุนเฉียว (irritability) อาการ hypomania หรือ mania พฤติกรรมเปลี่ยนแปลงผิดปกติ และการฆ่าตัวตาย โดยเฉพาะช่วง 2-3 สัปดาห์แรกตอนเริ่มใช้ยาหรือหลังจากปรับ

ขนาดยา (ทั้งเพิ่มและลดขนาดยา) ถ้าพบอาการดังกล่าวควร  
แจ้งแพทย์ทันที ถ้าผู้ป่วยมีอาการแยลง มีพฤติกรรมหรือ  
ความคิดฆ่าตัวตาย หรือมีอาการซึ่งอาจเป็นต้นเหตุที่นำไปสู่การ  
ฆ่าตัวตาย ควรเปลี่ยนแผนการรักษาหรือหยุดการให้ยาฟลูออก  
ซีทีน

## 2. ระวังการเกิดภาวะ Serotonin Syndrome และ Neuroleptic malignant syndrome

ยาฟลูออกซีทีนอาจทำให้เกิดภาวะ Serotonin Syndrome และ  
Neuroleptic malignant syndrome โดยมีอาการดังนี้ อุณหภูมิ  
ร่างกายเพิ่มสูงขึ้น (Hyperthermia) ภาวะร่างกายแข็งเกร็ง  
(Rigidity) ภาวะกระตุกของกล้ามเนื้อ (Myoclonus) การควบคุม  
ของระบบประสาทอัตโนมัติผิดปกติ (Autonomic Instability)  
สภาวะจิตใจเปลี่ยนแปลงไป ได้แก่ สับสน (Confusion)  
หงุดหงิดฉุนเฉียว (Irritability) กระสับกระส่ายอย่างรุนแรง  
(Extreme Agitation) ภาวะสมองทำงานบกพร่องกะทันหัน  
(Delirium) และโคม่า (Coma) จึงควรระมัดระวังการใช้ยา  
ฟลูออกซีทีนร่วมกับ serotonergic drugs เช่น ยาในกลุ่ม  
Selective Serotonin Reuptake Inhibitors, ยาในกลุ่ม  
Tricyclic antidepressants, ยาในกลุ่ม triptans, ยา fentanyl,  
ยา lithium, ยา tramadol, tryptophan, ยา buspirone และ  
สมุนไพร St. John's Wort (*Hypericum perforatum*) ถ้ามี  
ความจำเป็นต้องใช้ยาฟลูออกซีทีนร่วมกับยาหรือสมุนไพร  
เหล่านี้ควรระวังว่าความเสี่ยงของการเกิด serotonin

syndrome จะเพิ่มขึ้นโดยเฉพาะช่วงเริ่มต้นการใช้ยาฟลูออกซีทีนและช่วงการปรับขนาดยาฟลูออกซีทีนเพิ่ม ถ้าเกิดอาการ serotonin syndrome ขึ้นควรหยุดทั้งยาฟลูออกซีทีนและ serotonergic drugs หรือสมุนไพร St. John's Wort ที่ใช้อยู่ทันทีและให้การรักษาอาการ serotonin syndrome

### 3. ระวังการเกิดผื่นและปฏิกิริยาการแพ้ยา (Rash, Allergic Reactions)

การศึกษาทางคลินิกพบว่า ฟลูออกซีทีนทำให้เกิดผื่นแพ้ Anaphylactoid Events และการแพ้แบบรุนแรงทั่วร่างกาย (เช่น ที่ผิวหนัง ไต ตับ หรือปอด) ดังนั้นหากเกิดผื่นหรืออาการแพ้หลังรับประทานยาฟลูออกซีทีนและไม่สามารถระบุสาเหตุอื่นได้ ให้หยุดยาฟลูออกซีทีนและ/หรือใช้ยาแก้แพ้กลุ่ม antihistamines หรือสเตียรอยด์ในการรักษาผื่นแพ้ร่วม

### 4. ควรคัดกรองผู้ป่วยที่อาจเป็นโรคอารมณ์สองขั้ว (Bipolar disorder)

และระวังการเกิดภาวะ Mania หรือภาวะ Hypomania

ระยะซึมเศร้า (Major depressive episode) อาจเป็นอาการเริ่มต้นของโรคอารมณ์สองขั้ว และการใช้ยาด้านซึมเศร้าอาจทำให้ผู้ที่มีความเสี่ยงที่จะเป็นโรคอารมณ์สองขั้วเกิดระยะ manic episode ได้ ดังนั้นก่อนเริ่มให้ยาด้านซึมเศร้าควรคัดกรองผู้ป่วยที่อาจมีความเสี่ยงเป็นโรคอารมณ์สองขั้วด้วย ควรระมัดระวังการใช้ยาฟลูออกซีทีนในผู้ป่วยที่มีประวัติภาวะ Mania หรือภาวะ Hypomania ควรหยุดใช้ยาฟลูออกซีทีนทันทีในผู้ป่วยที่อยู่ในช่วง Manic Phase

### 5. ระวังความเสี่ยงในการเกิดอาการชัก (Seizures)

การใช้ยาต้านซึมเศร้าเป็นปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญในการเกิดอาการชัก ควรระมัดระวังการเริ่มใช้ยาฟลูออกซีทีนในผู้ป่วยที่มีประวัติการชักมาก่อนในกรณีที่ผู้ป่วยมีอาการชักเกิดขึ้นหรือมีความถี่ของการเกิดอาการชักบ่อยขึ้นควรหยุดใช้ยาฟลูออกซีทีน หลีกเลี่ยงการใช้ยาฟลูออกซีทีนในผู้ป่วยโรคลมชักที่ยังควบคุมอาการชักไม่ได้ ควรเฝ้าระวังอาการชักในผู้ป่วยโรคลมชักที่ควบคุมอาการชักได้แล้ว

6. หลีกเลี่ยงการใช้ยาฟลูออกซีทีนในผู้ที่รับการบำบัดด้วยวิธี electroconvulsive therapy

ควรหลีกเลี่ยงการใช้ยาฟลูออกซีทีนในผู้ที่รับการบำบัดด้วยวิธี electroconvulsive therapy เนื่องจากมีรายงานการชักที่ยาวนานกว่าปกติ (prolonged seizure) ในผู้ที่ได้รับยาฟลูออกซีทีนแล้วเข้ารับการบำบัดด้วยวิธี electroconvulsive therapy

6. ระวังน้ำหนัลด

น้ำหนัลดอาจเกิดขึ้นได้ในผู้ป่วยที่รับประทานยาฟลูออกซีทีน แต่โดยทั่วไปจะเป็นสัดส่วนเดียวกับน้ำหนักก่อนใช้ยา อย่างไรก็ตาม น้ำหนัลดเป็นผลไม่พึงประสงค์สำหรับผู้ป่วยโรคซึมเศร้าที่มีน้ำหนักน้อยอยู่แล้ว ผู้สูงอายุ และผู้ป่วยที่มีพฤติกรรมผิดปกติทางการกินแบบ Bulimia nervosa ในผู้ป่วย Bulimia nervosa ควรพิจารณาให้ยาฟลูออกซีทีนเมื่อคาดว่าจะมีประโยชน์ (เช่น ในผู้ที่มี co-morbid เป็นโรคซึมเศร้าด้วย) มากกว่าผลข้างเคียงที่จะทำให้ น้ำหนัลดจากการใช้ยา

7. ระวังความเสี่ยงการเกิดภาวะเลือดออกผิดปกติ (Bleeding disorders) และภาวะตกเลือด (Hemorrhage)

การรับประทานยาฟลูออกซีทีนเพิ่มความเสี่ยงต่อภาวะเลือดออกผิดปกติ เนื่องจากยาฟลูออกซีทีนลดการสะสมซีโรโทนินใน platelet จึงรบกวนการทำงานของ platelet ดังนั้นควรระมัดระวังการใช้ยาฟลูออกซีทีนร่วมกับยากลุ่ม anticoagulants (เช่น warfarin), Thrombolytic agents และยาที่รบกวนการทำงานของ platelets (เช่น ยาต้านอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ (NSAIDs), aspirin เป็นต้น) และในผู้ที่มีภาวะเลือดออกง่าย

การรับประทานยาฟลูออกซีทีนอาจทำให้เกิดเลือดออกใต้ผิวหนัง (Ecchymosis) และจ้ำเขียว (Purpura) นอกจากนี้ยังอาจพบภาวะตกเลือดในอวัยวะอื่น ๆ แต่มีอุบัติการณ์การเกิดน้อยมาก เช่น ภาวะตกเลือดทางช่องคลอด (Gynaecological Hemorrhage) ภาวะเลือดออกในทางเดินอาหาร (Gastrointestinal Bleedings) และภาวะตกเลือดอื่นๆ ในชั้นผิวหนังและชั้นเยื่อเมือก ดังนั้นควรระมัดระวังการใช้ยาฟลูออกซีทีนร่วมกับยาที่มีผลต่อการทำงานของเกร็ดเลือด ได้แก่ ยาต้านโรคจิตกลุ่ม Atypical (เช่น Clozapine, Phenothiazines), ยาต้านซึมเศร้ากลุ่ม tricyclic, ยาแอสไพริน (Aspirin) ยาต้านการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ (NSAIDs) เป็นต้น และในผู้ป่วยที่มีประวัติเลือดออกผิดปกติ (bleeding disorder)

#### 8. ระวังการเกิดภาวะ Hyponatremia

มีรายงานการเกิด hyponatremia จากการรับประทานยาฟลูออกซีทีน ซึ่งอาจเกิดจากความผิดปกติของการหลั่ง

antidiuretic hormone (syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion (SIADH)) การหยุดยา ฟลูออกซีทีนทำให้ระดับโซเดียมกลับไปเป็นปกติได้ ผู้สูงอายุ ผู้ที่รับประทานยาขับปัสสาวะ และผู้ที่มีปริมาณของเหลวในร่างกายต่ำจะมีความเสี่ยงสูงในการเกิด hyponatremia ในผู้ป่วยเหล่านี้ให้หยุดยาฟลูออกซีทีนถ้ามีอาการของภาวะ hyponatremia

อาการของภาวะ hyponatremia ได้แก่ ปวดศีรษะ ขาดสมาธิ (difficulty concentrating) ความจำบกพร่อง (memory impairment) สับสน (confusion) อ่อนเพลียและโซเซ (weakness, and unsteadiness) ซึ่งอาจทำให้หกล้มได้ อาการที่รุนแรงได้แก่ ประสาทหลอน หมดสติ (syncope) ชัก โคม่า หยุดหายใจ (respiratory arrest) และเสียชีวิต ควรหลีกเลี่ยงการให้ยาฟลูออกซีทีนกับผู้สูงอายุที่เคยมีประวัติ หกล้มหรือกระดูกหัก และควรใช้ด้วยความระมัดระวังใน ผู้สูงอายุ ควรมีการตรวจวัดระดับโซเดียมก่อนให้ยาฟลูออกซีทีนและก่อนปรับขนาดยา<sup>7</sup>

9. ระวังภาวะวิตกกังวล (anxiety) และนอนไม่หลับ

10. ระวังความเสี่ยงต่อระบบหัวใจและหลอดเลือด

เนื่องจากฟลูออกซีทีนเพิ่มความเสี่ยงในการเกิด QT prolongation ดังนั้นควรระมัดระวังการใช้ยาฟลูออกซีทีนในผู้ป่วยที่มีภาวะต่อไปนี้ congenital long QT syndrome, acquired long QT syndrome (เช่น ผู้ที่ใช้ร่วมกับยาที่ทำให้

เกิด QT prolongation), ผู้ที่มีประวัติครอบครัวมี QT prolongation, ผู้ที่มีภาวะทางคลินิกอื่น ๆ ที่จะเหนี่ยวนำให้เกิด arrhythmia ได้ (เช่น hypokalemia, hypomagnesemia) และ ผู้ที่มีภาวะที่จะทำให้มีระดับฟลูอออกซีทีนในร่างกายสูงขึ้น (เช่น ภาวะตับทำงานบกพร่อง)

ควรติดตามวัดคลื่นไฟฟ้าหัวใจในผู้ที่มีความเสี่ยงจะเกิด torsade de pointes เช่น ผู้ที่เคยมีภาวะหัวใจล้มเหลว ผู้ที่มีประวัติครอบครัวมี QT prolongation ผู้ที่มีภาวะกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด ผู้ที่มีภาวะ bradyarrhythmias ผู้ที่ได้รับยาที่มีผลข้างเคียงทำให้เกิด QT prolongation หรือมีอาการทางคลินิกอื่น ๆ ที่จะเหนี่ยวนำให้เกิด arrhythmia ถ้าจะให้ยาฟลูอออกซีทีนกับผู้ที่ เป็นโรคหัวใจที่ควบคุมอาการได้แล้ว (stable cardiac disease) ควรตรวจคลื่นไฟฟ้าหัวใจ (ECG) ก่อนให้ยาฟลูอออกซีทีน และถ้ามีอาการของ cardiac arrhythmia ระหว่างการได้รับยาฟลูอออกซีทีน ควรหยุดยาฟลูอออกซีทีนและตรวจคลื่นไฟฟ้าหัวใจ

ไม่มีการศึกษาทางคลินิกในผู้ป่วยที่เป็นโรคกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดและ ผู้ที่มีโรคหัวใจที่ยังควบคุมไม่ได้ (unstable heart disease) แต่การวัด electrocardiogram ในผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษาทางคลินิกไม่พบการเหนี่ยวนำคลื่นไฟฟ้าหัวใจที่ผิดปกติที่จะนำไปสู่ heart block ค่าเฉลี่ยอัตราการเต้นของหัวใจลดลงประมาณ 3 ครั้งต่อนาที

## 11. ระวังการควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดในผู้ป่วยโรคเบาหวาน

ผู้ป่วยโรคเบาหวานที่ใช้ยาฟลูออกซีทีน จำเป็นต้องการปรับเปลี่ยนขนาดยาฉีดอินซูลินหรือยาต้านเบาหวาน เนื่องจากการใช้ยาฟลูออกซีทีนอาจมีผลต่อระดับน้ำตาลในเลือด โดยยาฟลูออกซีทีนมีผลทำให้ระดับน้ำตาลในเลือดต่ำ (Hypoglycemia) แต่เมื่อหยุดใช้ยาฟลูออกซีทีนแล้วอาจทำให้ระดับน้ำตาลในเลือดเพิ่มสูงขึ้น (Hyperglycemia)

#### 12. ระวังการเกิดภาวะรูม่านตาขยาย (Mydriasis)

ระมัดระวังการใช้ยาฟลูออกซีทีนในผู้ป่วยที่มีความดันในลูกตาสุง (Raised Intraocular Pressure) และผู้ป่วยที่เป็นต้อหินเฉียบพลันชนิดมุมปิด (Acute Narrow –Angle Glaucoma)

#### 13. ระวังการเกิดภาวะ Akathisia และ Psychomotor Restlessness

การใช้ยาฟลูออกซีทีนมีความสัมพันธ์กับเกิดภาวะ Akathisia และ Psychomotor Restlessness ซึ่งอาจเกิดขึ้นในช่วงสองถึงสามสัปดาห์แรกของการเริ่มใช้ยาฟลูออกซีทีน ถ้าผู้ป่วยเกิดภาวะ Akathisia และ Psychomotor Restlessness ไม่ควรเพิ่มขนาดยาของฟลูออกซีทีนเพราะอาจทำให้เกิดอันตรายต่อผู้ใช้ยาได้

#### 14. ระวังความเป็นไปได้ที่จะเกิดความบกพร่องของการเคลื่อนไหวและการรับรู้ (Potential motor and cognitive impairment)

ยาฟลูออกซีทีนมีความเป็นไปได้ที่จะทำให้การตัดสินใจ ความคิดและ motor skill บกพร่องไป ควรระมัดระวังในการขับรถและการใช้เครื่องจักร

#### 15. ระวังความเสี่ยงการเกิดกระดูกหัก

การศึกษาทางระบาดวิทยาพบความเสี่ยงในการเกิดกระดูกหักในผู้ใช้ยากลุ่ม SSRI และ SNRI โดยเฉพาะช่วงเริ่มต้นการรักษาและหลังหยุดยา ควรระมัดระวังการใช้ยาฟลูออกซีทีนในผู้สูงอายุ และควรระวังปัจจัยที่จะทำให้หกล้มเช่น อาการวิงเวียน ความดันต่ำขณะเปลี่ยนอิริยาบถ ควรระมัดระวังการใช้ยาฟลูออกซีทีนในผู้ที่เป็นโรคกระดูกพรุนและผู้ที่มีความเสี่ยงเป็นโรคกระดูกพรุน เช่น ผู้หญิงวัยหมดประจำเดือน ควรตรวจมวลกระดูกในผู้หญิงวัยหมดประจำเดือนที่รับประทานยาฟลูออกซีทีนเป็นระยะเวลานาน

#### 16. ระวังภาวะ hypokalemia ในผู้ป่วยที่มีพฤติกรรมผิดปกติทางการกินแบบ Bulimia nervosa

การทำให้อาเจียนในผู้ป่วยที่มีพฤติกรรมผิดปกติทางการกินแบบ Bulimia nervosa อาจทำให้เกิดภาวะ hypokalemia ซึ่งภาวะนี้ทำให้เกิดอาการชักได้ง่าย และทำให้การนำคลื่นไฟฟ้าหัวใจผิดปกติ ดังนั้นควรวัดระดับ electrolyte ในผู้ป่วย Bulimia nervosa ก่อนให้ยาฟลูออกซีทีน และควรวัดเป็นระยะระหว่างการรักษา

#### 17. ระวังในผู้ที่มีภาวะการทำงานของตับและไตผิดปกติ

เนื่องจากฟลูออกซีทีนถูกเมแทบอลิซึมที่ตับและขับออกทางไต กรณีผู้ป่วยมีการทำงานของตับบกพร่องโดยเฉพาะผู้เป็นโรคตับแข็งควรใช้ยาฟลูออกซีทีนในขนาดต่ำ

ในผู้ป่วยไตวายขั้นรุนแรง (GFR < 10 มิลลิลิตรต่อนาที) และต้องทำการฟอกไต พบว่าเมื่อใช้ยาฟลูออกซีทีนในขนาด 20 มิลลิกรัมต่อวัน เป็นเวลานาน 2 เดือน ระดับฟลูออกซีทีนและนอร์ฟลูออกซีทีนในพลาสมาไม่แตกต่างจากผู้ป่วยที่มีการ

ทำงานของไตเป็นปกติ อย่างไรก็ตามควรใช้ยาฟลูออกซีทีนด้วยความระมัดระวังในผู้ป่วยที่การทำงานของไตบกพร่องรุนแรง

#### 18. ระวังการใช้ร่วมกับ Tamoxifen

ฟลูออกซีทีนยับยั้งเอนไซม์ CYP2D6 ทำให้ระดับของ endoxifen ซึ่งเป็น active metabolite ของ tamoxifen ลดลง ซึ่งอาจทำให้ประสิทธิภาพการรักษาของ tamoxifen ลดลง ดังนั้นควรหลีกเลี่ยงการใช้ฟลูออกซีทีนร่วมกับ tamoxifen

#### 19. ระวังยาฟลูออกซีทีนมีค่าครึ่งชีวิตยาว

ยาฟลูออกซีทีนและ active metabolite มีค่าครึ่งชีวิตในการขจัดออกที่ยาว ดังนั้นควรระมัดระวังในการปรับขนาดยาและการหยุดยา รวมทั้งการหยุดยาฟลูออกซีทีนเพื่อไปใช้ยาอื่นซึ่งอาจมีอันตรกิริยากับยาฟลูออกซีทีน

#### 19. ระวังอาการถอนยาในกลุ่ม SSRI

กรณีหยุดใช้ยาในกลุ่ม SSRI กะทันหันจะทำให้เกิดอาการถอนยาขึ้น โดยปัจจัยเสี่ยงของการเกิดอาการถอนยา ได้แก่ ขนาดยาและระยะเวลาการได้รับยา และอัตราการลดขนาดยา เป็นต้น อาการถอนยาระดับน้อยจนถึงปานกลางที่พบได้บ่อย ได้แก่ วิงเวียน (Dizziness) การรับรู้ต่อสิ่งเร้าผิดปกติ (เช่น Paraesthesia) การนอนหลับผิดปกติ เช่น Insomnia, Intense Dream ภาวะอ่อนแรง (Asthenia) อาการกระสับกระส่าย (Agitation) หรือมีความกังวล (Anxiety) คลื่นไส้ และ/หรือ อาเจียน สั่น (Tremor) ปวดศีรษะ ส่วนมากจะเกิดอาการในช่วงสองถึงสามวันแรกของการหยุดยาฟลูออกซีทีน แล้วจะค่อยๆ ดี

ขึ้นเมื่อเวลาผ่านไปประมาณ 2 สัปดาห์ แต่บางรายอาจมีอาการนานถึง 2-3 เดือน การป้องกันอาการถอนยาจากการหยุดใช้ฟลูออกซีทีน ทำได้โดยค่อยๆลดขนาดยาฟลูออกซีทีนลง (Taper off) ในช่วงเวลาอย่างน้อยหนึ่งถึงสองสัปดาห์ ภาวะการพึ่งยา แม้ว่ายังไม่มีการศึกษาเกี่ยวกับความเป็นไปได้ในการใช้ยาในทางที่ผิด การทนต่อยาและภาวะพึ่งยาจากการใช้ฟลูออกซีทีนทั้งในสัตว์ทดลองและในมนุษย์ ควรสังเกตและประเมินอย่างใกล้ชิดถึงการนำยาฟลูออกซีทีนมาใช้ผิดหลักทางการแพทย์ (misuse) และการนำมาใช้ในทางที่ผิด (abuse) โดยเฉพาะผู้ป่วยที่เคยมีประวัติการใช้ยาในทางที่ผิด

## 20. ระวังความเสี่ยงการเกิด Pre-menstrual Dysphoric Disorders (PMDD) หลังหยุดยา

ผลการรักษาอาการ PMDD จะเกิดขึ้นอย่างรวดเร็วหลังจากรับประทานยาฟลูออกซีทีนไปแล้วหนึ่งรอบประจำเดือน แต่อาการ PMDD จะกลับมาเป็นใหม่หลังจากหยุดยาฟลูออกซีทีนไป 1-2 รอบประจำเดือน ดังนั้นก่อนที่จะเริ่มใช้ยาฟลูออกซีทีนเพื่อรักษาอาการ PMDD ควรแจ้งถึงผลดีและผลเสียของการใช้ยานี้แก่ผู้ป่วย

## 21. ระวังการใช้ยาในสตรีมีครรภ์

จากการศึกษาในสัตว์ทดลองไม่สามารถระบุอันตรายต่อตัวอ่อนในครรภ์ทั้งทางตรงและทางอ้อมได้ เนื่องจากความแตกต่างด้านการเจริญของตัวอ่อนและระยะการตั้งครรภ์ จึงแนะนำให้สตรีมี

ครรภใช้ยาฟลูออกซีทีนเมื่อพิจารณาว่าได้รับผลดีในการรักษา มากกว่าผลเสียที่อาจเกิดขึ้นกับทารกในครรภ

- การใช้ยาฟลูออกซีทีนในช่วงไตรมาสแรกของการตั้งครรภ ยังไม่มีการศึกษาทางคลินิกชนิดควบคุม (well-controlled clinical study) เกี่ยวกับการใช้ยาฟลูออกซีทีนในสตรีตั้งครรภ ผลการประเมินความเสี่ยงของการใช้ยาฟลูออกซีทีนในสตรีตั้งครรภไตรมาสแรกโดยการศึกษาทางระบาดวิทยาให้ผลไม่แน่นอน การศึกษาแบบ cohort study และ case-control study มากกว่า 10 การศึกษาไม่สามารถระบุได้ว่าการได้รับยาฟลูออกซีทีนขณะตั้งครรภไตรมาสแรกเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดความพิการแต่กำเนิดได้ แต่มีการศึกษาแบบ prospective cohort study การศึกษาหนึ่งพบว่า การได้รับยาฟลูออกซีทีนขณะตั้งครรภในไตรมาสแรกเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดความผิดปกติของระบบหลอดเลือดและหัวใจ (Cardiovascular Defects) ในทารก
- กรณีสตรีมีครรภใช้ยาฟลูออกซีทีนในช่วงสุดท้ายของไตรมาสที่ 3 พบว่าทำให้ทารกที่เพิ่งคลอดมีอาการได้แก่ Respiratory distress, Cyanosis, Apnea, Seizures, Temperature instability, Feeding difficulty, Vomiting, Hypoglycemia, Hypotonia, Hypertonia, Hyperreflexia, Tremor, Jitteriness, Irritability, Constant crying เป็นต้น

อาการเหล่านี้อาจเป็นผลพิษของยาฟลูออกซีทีน หรืออาการถอนยาฟลูออกซีทีน ซึ่งทำให้ทารกต้องอยู่ในโรงพยาบาลนานขึ้น นอกจากนี้ ทารกที่ได้รับยากลุ่ม SSRI ขณะอยู่ในครรภ์เพิ่มความเสี่ยงในการเกิด persistent pulmonary hypertension of the newborn (PPHN)

## 22. ระวังการใช้ยาในสตรีให้นมบุตร

ควรระมัดระวังเมื่อใช้ยาฟลูออกซีทีนในสตรีที่ให้นมบุตร เนื่องจากยาฟลูออกซีทีนสามารถหลังทางน้ำนมได้ กรณีที่สตรีที่ให้นมบุตรมีความจำเป็นต้องใช้ยาฟลูออกซีทีน แนะนำให้งดให้นมบุตร

- การศึกษาตัวอย่างน้ำนมของสตรีที่ได้รับฟลูออกซีทีน พบว่ามีระดับยาฟลูออกซีทีนและระดับยานอร์ฟลูออกซีทีนเท่ากับ 70.4 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร แต่ไม่พบผลไม่พึงประสงค์ในทารกที่ได้รับน้ำมนั้น แต่อีกการศึกษาหนึ่งพบระดับยาฟลูออกซีทีนและระดับยานอร์ฟลูออกซีทีนในน้ำนมเท่ากับ 340 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตรและ 208 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร ตามลำดับ อาการของทารกที่พบ ได้แก่ ร้องไห้ การนอนหลับผิดปกติ อาเจียน และถ่ายเหลวเป็นน้ำ เป็นต้น

## 23. ระวังการใช้ยาในเด็ก

เด็ก - พบทำให้เกิดเลือดกำเดาไหล (epitaxis)

เด็ก - จากการศึกษาทางคลินิกพบการเกิดภาวะ mania และ hypomania นำไปสู่การหยุดใช้ยาดังนั้นจึงควรเฝ้าติดตามการเกิดภาวะ mania และ hypomania ในผู้ป่วยเด็กอย่างสม่ำเสมอ เด็กและวัยรุ่น - เพิ่มความเสี่ยงในการฆ่าตัวตายและพฤติกรรมไม่เป็นมิตร (hostility)

ยาฟลูออกซีทีนลดอัตราการเพิ่มน้ำหนักและส่วนสูงในเด็กและวัยรุ่น ควรมีการติดตามการเพิ่มของน้ำหนักและส่วนสูงเป็นระยะ ในผู้ป่วยเด็กที่ได้รับยาฟลูออกซีทีน

#### 24. ระวังการใช้ยาในผู้สูงอายุ

ผู้สูงอายุมีความเสี่ยงสูงในการเกิดผลข้างเคียง hyponatremia ควรวัดระดับโซเดียมในพลาสมาโดยเฉพาะช่วง 2-3 เดือนแรก เมื่อเริ่มใช้ยาฟลูออกซีทีน และเมื่อมีการปรับขนาดยา ยาฟลูออกซีทีนเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดกระดูกสะโพกแตกในผู้สูงอายุ

ยาฟลูออกซีทีนทำให้เกิดผลข้างเคียงในผู้สูงอายุได้แก่ agitation, sleep disturbance, excessive CNS stimulation

#### 4.5 อันตรกิริยากับยาอื่นหรืออันตรกิริยาอื่นๆ (Interaction with other medicinal products and other forms of interaction)

ฟลูออกซีทีนเป็นสารตั้งต้น (substrate) หลัก (major) ของ CYP2D6 และ CYP2C9 และเป็นสารตั้งต้นรอง (minor) ของ CYP1A2, CYP2C19, CYP2E1, CYP3A4 และยับยั้งอย่างแรง (strong) ต่อ CYP2D6 ยับยั้งอย่างปานกลาง (moderate) ต่อ

CYP2C19 และ ยับยั้งอย่างอ่อน (weak) ต่อ CYP1A2, CYP2B6 และ CYP2C9

## รายการยาที่มีอันตรกิริยากับยาฟลูออกซีทีนและอันตรกิริยาอื่นๆ

### 1. ยากลุ่ม Monoamine oxidase inhibitor

ห้ามใช้ยาฟลูออกซีทีนร่วมกับยากลุ่ม Monoamine oxidase inhibitor (รวมทั้ง linezolid และ methylene blue) เนื่องจากทำให้เกิดอันตรกิริยาอย่างรุนแรงได้แก่ serotonin syndrome และ neuroleptic malignant syndrome

### 2. Thioridazine

ห้ามใช้ยาฟลูออกซีทีนร่วมกับยา Thioridazine เนื่องจากยา Thioridazine เป็นสารตั้งต้น (substrate) ของ CYP2D6 การใช้ร่วมกับฟลูออกซีทีนซึ่งยับยั้ง CYP2D6 ทำให้ระดับ Thioridazine ในพลาสมาสูงขึ้นอย่างมาก และเนื่องจาก Thioridazine ทำให้เกิด QT prolongation ซึ่งขึ้นกับขนาดยา (dose-dependent) แล้วนำไปสู่อาการไม่พึงประสงค์ที่เป็นอันตรายได้แก่ serious ventricular arrhythmias เช่น torsades de pointes-type arrhythmias และ sudden death การยับยั้งการเมแทบอลิซึมของ Thioridazine โดยฟลูออกซีทีนจะเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดอาการไม่พึงประสงค์เหล่านี้ ดังนั้นถ้าต้องใช้ยา Thioridazine ควรให้หลังจากหยุดยาฟลูออกซีทีนไปแล้วอย่างน้อย 5 สัปดาห์ และถ้าต้องใช้ยาฟลูออกซีทีน ควรให้หลังจากหยุดยา Thioridazine ไปแล้ว 2 สัปดาห์

### 3. Pimozide

ห้ามใช้ยาฟลูออกซีทีนร่วมกับยา Pimozide เนื่องจากพบว่าการใช้ยา Pimozide ร่วมกับยาต้านซึมเศร้าอื่นทำให้เกิด QT prolongation

### 4. Serotonergic drugs

ควรระมัดระวังการใช้ยาฟลูออกซีทีนร่วมกับยาหรือสารที่ออกฤทธิ์ต่อระบบประสาทซีโรโทนิน เช่น tryptophan, triptans, serotonin reuptake inhibitors, linezolid, lithium, tramadol หรือสมุนไพร St. John's Wort เนื่องจากมีความเสี่ยงทำให้เกิด serotonin syndrome

- Tryptophan พบผู้ป่วย 5 รายที่ได้รับยาฟลูออกซีทีนร่วมกับ tryptophan เกิดอาการไม่พึงประสงค์ ได้แก่ agitation, restlessness และ gastrointestinal distress
- Triptans (5-HT<sub>1</sub> agonist) พบผู้ป่วยที่ได้รับยาฟลูออกซีทีนร่วมกับ sumatriptan เกิดอาการไม่พึงประสงค์ ได้แก่ weakness, hyperreflexia และ incoordination ดังนั้นการให้ยากลุ่ม SSRI ร่วมกับยากลุ่ม triptans จึงควรเฝ้าระวังติดตามอาการไม่พึงประสงค์ดังกล่าว
- Lithium จากการศึกษาพบว่าการได้รับยาฟลูออกซีทีนร่วมกับ lithium ทำให้ระดับของ lithium ในพลาสมาเพิ่มขึ้นหรือลดลง พบพิษจาก lithium (lithium toxicity) และพบอาการไม่พึงประสงค์จากการกระตุ้นระบบซีโรโทนินมากเกินไป ควรตรวจวัด

ระดับของ lithium ในพลาสมาอย่างใกล้ชิดถ้าใช้ยาสองชนิดนี้  
ร่วมกัน

- St. John's Wort การได้รับยาฟลูออกซีทีนร่วมกับ St. John's  
Wort เพิ่มการเกิดอาการไม่พึงประสงค์

#### 5. ยาที่รบกวน Hemostasis (เช่น NSAIDS, Aspirin, Warfarin)

ซีโรโตนินที่หลังจาก platelet มีบทบาทต่อ Hemostasis การใช้  
ยากลุ่ม SSRI และ SNRI ร่วมกับ NSAID, aspirin และ warfarin  
เพิ่มความเสี่ยงทำให้เลือดออกไม่หยุด การได้รับยาฟลูออกซีที  
นร่วมกับ warfarin แนะนำให้ตรวจทางห้องปฏิบัติการด้านการ  
แข็งตัวของเลือด (Coagulation Monitoring) ของผู้ป่วยอย่าง  
ใกล้ชิดเมื่อเริ่มใช้ยาและหยุดยา

#### 6. ยาที่ทำให้เกิด QT prolongation

ไม่แนะนำให้ใช้ยาฟลูออกซีทีนร่วมกับยาที่ทำให้เกิด QT  
prolongation เช่น Class IA and III antiarrhythmics, ยาด้าน  
โรคจิต (เช่น phenothiazines, pimozide, haloperidol,  
ziprasidone), tricyclic antidepressants, opioids (เช่น  
methadone), ยาด้านจุลชีพบางชนิด (เช่น sparfloxacin,  
moxifloxacin, erythromycin IV, pentamidine), ยาด้าน  
มาลาเรีย โดยเฉพาะอย่างยิ่ง halofantrine, antihistamines (เช่น  
astemizole, mizolastine)

ไม่แนะนำให้ใช้ยาฟลูออคซิทีนร่วมกับยาที่เปลี่ยนแปลงระดับ electrolyte เช่น loop diuretics, thiazide diuretics, laxatives and enemas, amphotericin B และ corticosteroids ขนาดสูง

#### 7. ยาที่เป็นสารตั้งต้นของ CYP2D6

เนื่องจากฟลูออคซิทีนยับยั้ง CYP2D6 ควรระมัดระวังเมื่อใช้ยาฟลูออคซิทีนร่วมกับยาอื่นที่เป็นสารตั้งต้นของ CYP2D6 เช่น ยากลุ่ม Tricyclic Antidepressants, ยาต้านโรคจิตกลุ่ม atypicals และ antiarrhythmics (เช่น propafenone, flecainide)

การใช้ยาฟลูออคซิทีนร่วมกับยาอื่นที่เป็นสารตั้งต้นของ CYP2D6 และมีช่วงการรักษาแคบ ได้แก่ flecainide, encainide, propafenone, vinblastine, carbamazepine และยากลุ่ม Tricyclic Antidepressants ถ้าเริ่มใช้ยาเหล่านี้ร่วมกับฟลูออคซิทีนหรือมีการใช้ฟลูออคซิทีนมาก่อนภายใน 5 สัปดาห์ให้เริ่มใช้ยาเหล่านี้ในขนาดยาที่น้อยที่สุด ถ้าใช้ยาเหล่านี้อยู่แล้วต้องการให้ยาฟลูออคซิทีนควรลดขนาดยาเหล่านี้ก่อนเริ่มให้ยาฟลูออคซิทีน

การใช้ยาที่ยับยั้ง CYP2D6 ร่วมกับ Tamoxifen จะลดระดับ active metabolite ของ Tamoxifen (Endoxifen) ทำให้ประสิทธิภาพของ Tamoxifen ลดลง ดังนั้นควรหลีกเลี่ยงการใช้ยาฟลูออคซิทีนร่วมกับยา Tamoxifen

#### 8. ยาที่จับกับ plasma protein ได้สูง

ฟลูอออกซีทีนจับกับ plasma protein ได้สูง การใช้ยาฟลูอออกซีทีนร่วมกับยาอื่นที่จับกับ plasma protein ได้สูงเช่นกัน (เช่น warfarin (coumadin), digoxin) ทำให้เกิดผลไม่พึงประสงค์จากยาเหล่านี้ได้ ในทางกลับกัน ยาที่จับกับ plasma protein ได้สูง อาจแทนที่การจับของฟลูอออกซีทีนกับ plasma protein ทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์จากฟลูอออกซีทีนได้เช่นกัน

#### 9. Tricyclic antidepressant

การใช้ยาฟลูอออกซีทีนร่วมกับยา imipramine และ desipramine ทำให้ระดับยา imipramine และ desipramine เพิ่มขึ้น หลังจากหยุดยาฟลูอออกซีทีนแล้วระดับยา imipramine และ desipramine ยังเพิ่มสูงขึ้นอยู่นานถึง 3 สัปดาห์ ดังนั้นถ้าจะให้ยาฟลูอออกซีทีนร่วมด้วยควรลดขนาดยาในกลุ่ม Tricyclic antidepressant และวัดระดับยาในกลุ่ม Tricyclic antidepressant ในพลาสมาเมื่อเริ่มให้ยาฟลูอออกซีทีนร่วมและเมื่อเริ่มหยุดยาฟลูอออกซีทีน

#### 10. Benzodiazepines

การใช้ยาฟลูอออกซีทีนร่วมกับยา diazepam ทำให้ค่าครึ่งชีวิตของ diazepam นานขึ้น

การใช้ยาฟลูอออกซีทีนร่วมกับยา alprazolam ทำให้ระดับยา alprazolam เพิ่มขึ้น ทำให้เกิดผลข้างเคียงของ alprazolam คือ psychomotor performance decrement

#### 11. Antipsychotics

การให้ยาฟลูอออกซีทีนร่วมกับยา haloperidol และ clozapine ทำให้ระดับยา haloperidol และ clozapine เพิ่มขึ้นและทำให้เกิดผลข้างเคียงของยา haloperidol และ clozapine

## 12. Anticonvulsants

การให้ยาฟลูอออกซีทีนร่วมกับยา phenytoin และ carbamazepine ทำให้ระดับยา phenytoin และ carbamazepine เพิ่มขึ้นและทำให้เกิดผลข้างเคียงของยา phenytoin และ carbamazepine ควรระวังในการปรับขนาดยาต้านชักเหล่านี้

## 13. Alcohol

ไม่แนะนำให้ดื่มแอลกอฮอล์ขณะได้รับการรักษาด้วยยาฟลูอออกซีทีน

## 14. Electroconvulsive Therapy (ECT)

ไม่แนะนำให้ทำ Electroconvulsive Therapy (ECT) ขณะรักษาด้วยยาฟลูอออกซีทีน อาจมีผลทำให้ผู้ป่วยเกิดการชักบ่อยขึ้น

## 4.6 การใช้ในสตรีมีครรภ์และสตรีระหว่างให้นมบุตร (Pregnancy and lactation)

### 4.6.1 สตรีมีครรภ์

## 1) การเกิดทารกวิรูป

ยาฟลูออกซีทีนจัดอยู่ใน Pregnancy category C หมายถึงกรณีใดกรณีหนึ่งต่อไปนี้ การศึกษาในสัตว์ทดลองพบอันตรายบางประการ ได้แก่กำเนิดทารกวิรูป (teratogenic) ตัวอ่อนตาย (embryocidal) หรืออื่นๆ และไม่มีการศึกษาวิจัยชนิดควบคุมในสตรีตั้งครรภ์ หรือ ไม่มีการศึกษาทั้งในสตรีตั้งครรภ์และสัตว์ทดลอง ยาในกลุ่มนี้จึงควรใช้เฉพาะเมื่อประโยชน์ที่อาจได้รับคุ้มค้ำกับความเสี่ยงที่อาจเกิดขึ้นต่อทารกในครรภ์

## 2) ผลที่ไม่ใช่ทารกวิรูป

- กรณีสตรีมีครรภ์ใช้ยาฟลูออกซีทีนในช่วงสุดท้ายของไตรมาสที่ 3 พบว่าทำให้ทารกที่เพิ่งคลอดมีอาการได้แก่ Respiratory distress, Cyanosis, Apnea, Seizures, Temperature instability, Feeding difficulty, Vomiting, Hypoglycemia, Hypotonia, Hypertonia, Hyperreflexia, Tremor, Jitteriness, Irritability, Constant crying เป็นต้น อาการเหล่านี้อาจเป็นผลพิษของยาฟลูออกซีทีน หรืออาการถอนยาฟลูออกซีทีนก็ได้ ซึ่งทำให้ทารกต้องรักษาตัวอยู่ในโรงพยาบาลนานขึ้น
- ทารกที่ได้รับยากลุ่ม SSRI ขณะอยู่ในครรภ์เพิ่มความเสี่ยงในการเกิด persistent pulmonary hypertension of the newborn

#### 4.6.2 สตรีระหว่างคลอดบุตร

- ไม่มีข้อมูลผลของยาฟลูออกซีทีนต่อการคลอดในมนุษย์
- แต่ยาฟลูออกซีทีนสามารถผ่านรกเข้าสู่ทารกได้ ดังนั้นยาอาจมีผลไม่พึงประสงค์ต่อทารกแรกเกิด การให้ยาฟลูออกซีทีนขณะคลอดควรพิจารณาว่าได้รับผลดีในการรักษามากกว่าผลเสียที่อาจเกิดขึ้นกับทารกในครรภ์

#### 4.6.3 สตรีระหว่างให้นมบุตร

- เนื่องจากยาฟลูออกซีทีนทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่ร้ายแรง การใช้ยาในระหว่างการให้นมบุตรควรเลือกว่าจะหยุดการใช้ยานี้ หรือหยุดการให้นมมารดาแก่ทารกโดยคำนึงถึงประโยชน์ของยาที่มารดาต้องใช้ยา

#### 4.7 ผลต่อความสามารถในการขับขี่และทำงานกับเครื่องจักร (Effects on ability to drive and use machine)

ยาฟลูออกซีทีนมีผลมากต่อความสามารถในการขับขี่ยานยนต์หรือการใช้เครื่องจักร

#### 4.8 อาการไม่พึงประสงค์ (Undesirable effects)

- 1) ข้อมูลสำคัญ
- 2) อาการไม่พึงประสงค์

2.1) อาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อยมาก (พบ 1:10 ขึ้นไป)

(very common)

Headache, asthenia, nausea, diarrhea, anorexia, insomnia, nervousness, anxiety, somnolence, xerostomia, rhinitis

2.2) อาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อย (พบตั้งแต่ 1:100 แต่ไม่ถึง 1:10) (common)

Flu syndrome, vasodilation, dry mouth, dyspepsia, constipation, flatulence, vomiting, weight loss, dizziness, tremor, libido decreased, thinking abnormal, yawn, sweating, rash, pruritus, abnormal vision, chills, palpitation, emotional lability, taste perversion, micturition disorder, chest pain, hypertension, bleeding, paresthesia, pharyngitis

2.3) อาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อย (พบตั้งแต่ 1:1000 แต่ไม่ถึง 1:100) (uncommon)

Suicide attempt, arrhythmia, hypotension, dysphagia, gastritis, gastroenteritis, melena, stomach ulcer, ecchymosis, akathisia, ataxia, balance disorder, bruxism, buccoglossal

syndrome, depersonalization, euphoria, hypertonia, libido increased, myoclonus, paranoid reaction, alopecia, mydriasis, dysuria, gynecological bleeding, asymptomatic increased liver enzyme, seizure

2.4) อาการไม่พึงประสงค์ที่พบได้น้อย (พบตั้งแต่ 1:10,000 แต่ไม่ถึง 1:1000) (rare)

Acute abdominal syndrome, photosensitivity reaction, bloody diarrhea, duodenal ulcer, esophageal ulcer, gastrointestinal hemorrhage, hematemesis, hepatitis, peptic ulcer, stomach ulcer hemorrhage, petechial, purpura, delusions, larynx edema, purpuric rash, galactorrhea, systemic lupus erythematosus-related syndrome, depression worsening

2.5) อาการไม่พึงประสงค์ที่พบได้น้อยมาก (พบน้อยกว่า 1:10,000) (very rare)

Bradyarrhythmia, tachyarrhythmia, QT prolongation, Torsade de pointes, vasculitis, bullous pemphigoid, diaphoresis, leukocytoclastic

vasculitis, hypertriglyceridemia, hyperglycemia, aplastic anemia, neutropenia

## 2.6) อาการไม่พึงประสงค์ที่ไม่รู้ความถี่ในการเกิด

Sexual dysfunction, hyponatremia, syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion, syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion and concurrent serotonin syndrome, bone fracture, extrapyramidal diseases, cognitive impairment, impaired psychomotor performance, restless legs syndrome, hallucination, nightmares, fibrocystic breast changes, extrinsic allergic alveolitis, serotonin syndrome

## 3) ข้อมูลอื่นๆ

*อาการไม่พึงประสงค์ที่พบในผู้ป่วยเด็กและวัยรุ่น*

อาการไม่พึงประสงค์ที่พบในผู้ป่วยเด็กและวัยรุ่น เหมือนกับในผู้ใหญ่ แต่มีอาการไม่พึงประสงค์อื่นๆ ที่พบ อย่างอุบัติการณ์น้อย 2% และพบมากกว่ายาหลอก ได้แก่ thirst, hyperkinesia, agitation, personality disorder, epistaxis, urinary frequency, and menorrhagia ส่วนอาการไม่พึงประสงค์ที่พบได้บ่อยและ ทำให้เกิดการหยุดใช้ยาในการศึกษาทางคลินิก 3 การศึกษา คือ mania/hypomania

### *Serotonin syndrome*

การใช้ยาฟลูออกซีทีนร่วมกับ serotonergic drugs เช่น ยาในกลุ่ม Monoamine oxidase inhibitor, ยาในกลุ่ม Selective Serotonin Reuptake Inhibitors, ยาในกลุ่ม Tricyclic antidepressants, ยาในกลุ่ม triptans, ยา fentanyl, ยา lithium, ยา tramadol, ยา buspirone, tryptophan และสมุนไพร St. John's Wort (*Hypericum perforatum*) เพิ่มความเสี่ยงในการเกิด serotonin syndrome

ห้ามใช้ยาฟลูออกซีทีนร่วมกับยาในกลุ่ม Monoamine oxidase inhibitor

ระมัดระวังการใช้ยาฟลูออกซีทีนร่วมกับ serotonergic drugs, tryptophan และ St. John's Wort ถ้ามีความจำเป็นต้องใช้ยาฟลูออกซีทีนร่วมกับยาหรือสมุนไพรเหล่านี้ควรระวังการเกิด serotonin syndrome โดยเฉพาะช่วงเริ่มต้นการใช้ยาฟลูออกซีทีนและช่วงการปรับขนาดยาฟลูออกซีทีนเพิ่ม ถ้าเกิดอาการ serotonin syndrome ขึ้นควรหยุดทั้งยาฟลูออกซีทีนและ serotonergic drugs หรือสมุนไพร St. John's Wort ที่ใช้อยู่ทันทีและให้การรักษาอาการ serotonin syndrome

*ภาวะเลือดออกผิดปกติ (Bleeding disorders) และภาวะ  
ตกเลือด (Hemorrhage)*

การใช้ยาฟลูออกซีทีนร่วมกับยากลุ่ม anticoagulants,  
thrombolytic agents และยาที่รบกวนการทำงานของ  
platelets อาจทำให้เกิดภาวะเลือดออกผิดปกติ  
(Bleeding disorders) และภาวะตกเลือด  
(Hemorrhage)

## 4.9 การได้รับยาเกินขนาด (Overdose)

### 4.9.1 ขนาดยาสูงสุดต่อวันที่ผู้ป่วยแต่ละกลุ่มอายุควรได้รับ

- ยังไม่มีการประเมินผลของยาที่ขนาดรับประทานมากกว่า 80 มิลลิกรัมต่อวัน ในทุกข้อบ่งใช้
- ยังไม่มีการประเมินผลและความปลอดภัยของการใช้ยาที่ขนาดรับประทานมากกว่า 60 มิลลิกรัมต่อวัน ในเด็กอายุ 7-18 ปี
- ขนาดยาสูงสุดในผู้ใหญ่ 80 มิลลิกรัมต่อวัน
- ขนาดยาสูงสุดในสูงอายุ 80 มิลลิกรัมต่อวัน
- ขนาดยาสูงสุดในวัยรุ่น 60 มิลลิกรัมต่อวัน
- ขนาดยาสูงสุดในเด็กอายุ 7 ปีขึ้นไป เด็กที่มีน้ำหนักตัวน้อย  
ขนาดยาสูงสุดไม่เกิน 30 มิลลิกรัมต่อวัน เด็กที่มีน้ำหนักปกติ  
ขนาดยาสูงสุดไม่เกิน 60 มิลลิกรัมต่อวัน
- ยังไม่มีข้อมูลเกี่ยวกับประสิทธิภาพและความปลอดภัยในเด็ก  
อายุน้อยกว่า 7 ปี

#### 4.9.2 ขนาดยาที่อาจเกิดพิษ

ไม่มีข้อมูล

#### 4.9.3 อาการและอาการแสดงของการได้รับยาเกินขนาดชนิดเฉียบพลัน

อาการแสดงของผู้ป่วยที่ได้รับยาฟลูออออกซีทีนเกินขนาด ได้แก่ คลื่นไส้, อาเจียน, ชัก, Cardiovascular dysfunction ซึ่งอาจเป็นแบบไม่แสดงอาการ (เช่น nodule rhythm, ventricular arrhythmia) หรือเกิดคลื่นไฟฟ้าหัวใจผิดปกติแบบ QT prolongation จนถึงหัวใจหยุดเต้น (Cardiac arrest) (อาจเกิด Torsade de Pointes), Pulmonary dysfunction, delirium, mania, neuroleptic malignant syndrome-like reaction, pyrexia, stupor, syncope, excitation, coma

#### 4.9.4 วิธีรักษากรณีเกิดพิษแบบเฉียบพลัน

ยังไม่มีสารที่ช่วยแก้พิษจากการได้รับยาฟลูออออกซีทีนเกินขนาดอย่างจำเพาะ (specific antidote) ควรวัดคลื่นไฟฟ้าหัวใจ (electrocardiogram) และ vital signs และรักษาตามอาการและรักษาประคับประคอง

ไม่แนะนำวิธีการทำให้อาเจียน (Emesis) ถ้าผู้ป่วยเพิ่งรับประทานยาเกินขนาดมาหรือในผู้ป่วยที่แสดงอาการของการได้รับยาเกินขนาดอาจทำการล้างท้อง (gastric lavage) โดยใช้ large-bore orogastric tube

ควรให้ Activated charcoal ซึ่งอาจจะใช้ร่วมกับ sorbitol ส่วนวิธีการอื่นๆ เช่น Forced diuresis, Dialysis, Hemodialysis และ Exchange transfusion ไม่พบว่ามีประโยชน์ในการแก้พิษจากการได้รับยาฟลูออกซีทีนเกินขนาด เนื่องจากยาฟลูออกซีทีนมีปริมาตรการกระจาย (volume of distribution) ในร่างกายสูง

ในผู้ป่วยที่ได้รับยาฟลูออกซีทีนอยู่แล้วได้รับยากลุ่ม tricyclic antidepressant เกินขนาดต้องติดตามเฝ้าระวังอาการพิษนานขึ้น เนื่องจากอาจมีการสะสมของ tricyclic antidepressant และ/หรือ active metabolite ทำให้เกิดอาการพิษมากขึ้นและนานขึ้น

#### **4.9.5 อาการและอาการแสดงของการได้รับยาเกินขนาดชนิดเรื้อรัง**

ผู้ป่วยผู้ใหญ่ 15 รายที่ได้รับยาฟลูออกซีทีนเกินขนาดเกิดอาการต่อเนื่องหลังจากที่ได้รับยาฟลูออกซีทีนเกินขนาด ได้แก่ abnormal accommodation, abnormal gait, confusion, unresponsiveness, nervousness, pulmonary dysfunction, vertigo, tremor, elevated blood pressure, impotence, movement disorder, and hypomania

#### **4.9.6 วิธีรักษากรณีเกิดพิษแบบเรื้อรัง**

ไม่มีข้อมูล

### **5. คุณสมบัติทางเภสัชวิทยา (Pharmacological properties)**

## 5.1 คุณสมบัติทางเภสัชพลศาสตร์ (Pharmacodynamic Properties)

### 5.1.1 กลไกการออกฤทธิ์ของยา

ฟลูออกซีทีน เป็น Selective serotonin reuptake inhibitor ยับยั้งการเก็บกลับ (reuptake) ของสารสื่อประสาทซีโรโทนิน เข้าสู่ปลายประสาท ทำให้มีเฉพาะสารสื่อประสาทซีโรโทนิน อยู่ใน Synaptic clefts มากขึ้นและเพิ่มการทำงานของสารสื่อประสาทซีโรโทนินต่อตัวรับ (receptor)

ฟลูออกซีทีน ไม่มีผลหรือมีผลน้อยต่อตัวรับ (receptor) ของสารสื่อประสาทชนิดอื่น

### 5.1.2 ความสัมพันธ์ของขนาดยา ความเข้มข้นหรือเวลา กับการตอบสนองทางเภสัชพลศาสตร์ของยา (รวมทั้งการตอบสนองทางคลินิก ระยะสั้น)

ในอาสาสมัครสุขภาพดีที่ได้รับยาฟลูออกซีทีนขนาด 20 – 30 มิลลิกรัมต่อวันเป็นเวลา 7 วัน ซึ่งมีระดับยาฟลูออกซีทีนในพลาสมา 55 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร พบการยับยั้งการเก็บกลับของซีโรโทนินเข้าสู่ platelet ได้ 65% และมีปริมาณซีโรโทนินภายใน platelet เหลือ 70%

ในอาสาสมัครสุขภาพดีที่ได้รับยาฟลูออกซีทีนขนาด 20 – 30 มิลลิกรัมต่อวันเป็นเวลา 28 วัน ซึ่งมีระดับยาฟลูออกซีทีนในพลาสมา 80 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร พบการยับยั้งการเก็บกลับของซีโรโทนินเข้าสู่ platelet ได้ 80% และมีปริมาณซีโรโทนินภายใน platelet ลดลง 80%

ยาฟลูออกซีทีนเริ่มให้ผลการรักษา (onset of action) ภายใน 1 สัปดาห์ แต่การตอบสนองต่อยาแตกต่างกันอย่างมากในแต่ละบุคคล การตอบสนองต่อการรักษาสูงสุดเกิดขึ้นหลังจากได้รับยาไปแล้ว 8-12 สัปดาห์

สำหรับรักษาโรคซึมเศร้า : จากการศึกษาแบบ fixed dose studies พบการตอบสนองต่อยาเป็นแบบ flat dose-response curve แสดงว่าการใช้ยาสูงกว่าขนาดที่แนะนำไม่ทำให้มีประสิทธิผลในการรักษาดีขึ้น อย่างไรก็ตามจากประสบการณ์ทางคลินิก การเพิ่มขนาดยาอาจมีประโยชน์ต่อผู้ป่วยบางราย

### 5.1.3 กลไกการเกิดพิษของยา

ไม่มีข้อมูล

## 5.2 เภสัชจลนศาสตร์ (Pharmacokinetic properties)

### 1) ข้อมูลเบื้องต้น

ยาฟลูออกซีทีนประกอบด้วย 2 อีแนนชิโอเมอร์ (Enantiomers) ในอัตราส่วน 50:50 ได้แก่ S-fluoxetine และ R-fluoxetine จากการศึกษาในสัตว์ทดลอง พบว่าทั้ง 2 โครงสร้างออกฤทธิ์เป็น Potent selective serotonin reuptake inhibitor ได้เท่าเทียมกัน แต่ S-fluoxetine จะถูกขับออกทางไตได้ช้ากว่า และ

เป็นอีแนนซีโอเมอร์หลักที่อยู่ในกระแสเลือดในสถานะ steady state

## 2) ลักษณะทั่วไปของสารออกฤทธิ์จากการบริหารยาแบบนี้

### ก. การดูดซึมยา (Absorption)

ยาฟลูออกซีทีนถูกดูดซึมได้ดีในทางเดินอาหาร โดยมีการดูดซึม 80-95% หลังการรับประทานยา อาหารไม่มีผลต่อการดูดซึมยาฟลูออกซีทีน แต่อาจยืดระยะเวลาการดูดซึม

Bioavailability : 100%

$T_{max}$  : 6 – 8 ชั่วโมง หลังจากรับประทานยาฟลูออกซีทีน 40 มิลลิกรัม 1 ครั้ง

$C_{max}$  : 15 – 55 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร หลังจากรับประทานยาฟลูออกซีทีน 40

มิลลิกรัม 1 ครั้ง

### ข. การกระจายยา (Distribution)

$V_d$  หลังจากรับประทานยาฟลูออกซีทีนเท่ากับ 20 - 40 ลิตรต่อกิโลกรัม

Plasma protein binding: ประมาณ 95% โดยจับกับ Albumin และ  $\alpha_1$ -Glycoprotein ระมัดระวังการใช้ยาฟลูออกซีทีนร่วมกับยาที่มีความสามารถในการจับกับพลาสมาโปรตีนสูงเช่นเดียวกัน

การปรับให้ระดับยาฟลูออกซีทีนอยู่ในสถานะ steady-state ต้องใช้ระยะเวลา 2-4 สัปดาห์ การรับประทานยา

ฟลูออกซีทีนเป็นเวลานานพบว่าระดับยาที่ steady state จะเท่ากับระดับยาหลังจากได้รับยาฟลูออกซีทีน 4 – 5 สัปดาห์

ค. การเปลี่ยนแปลงยา (Metabolism)

First-pass metabolism แบบ Non-linear pharmacokinetic

ยาฟลูออกซีทีนถูกเมแทบอลิซึมด้วย CYP2D6 และ CYP2C19 ได้ active metabolite คือ Norfluoxetine หรือ Desmethylfluoxetine โดยกระบวนการ Demethylation

S-norfluoxetine มีฤทธิ์เทียบเท่ากับ S-fluoxetine และ R-fluoxetine ส่วน R-norfluoxetine ออกฤทธิ์ในการเป็น Serotonin reuptake inhibitor ได้น้อยที่สุด อาจพบว่าถูกเปลี่ยนแปลงโดยกระบวนการ Glucuronidation ได้บ้าง ซึ่งได้ glucuronide metabolite เกิดขึ้น

ง. การกำจัดยา (Elimination)

ค่าครึ่งชีวิตในการขจัดยาของ Fluoxetine : 4 - 6 วัน

ค่าครึ่งชีวิตในการขจัดยาของ Norfluoxetine : 4 - 16

วัน

กรณีหยุดใช้ยาฟลูออกซีทีน พบว่ายังมีระดับยาฟลูออกซีทีนและ active metabolite คงเหลือในพลาสมาอย่างน้อย 5 – 6 สัปดาห์

ยาถูกเปลี่ยนแปลงที่ตับได้ inactive metabolite แล้วขับออกทางไตเป็นหลักประมาณ 60% ของการขับออกทั้งหมดภายใน 35 วัน โดยขับออกในรูปแบบไม่เปลี่ยนแปลง 2.5-5% ในรูป norfluoxetine ในรูป fluoxetine glucuronide 5.2% และในรูป norfluoxetine glucuronide 9.5% นอกจากนี้ยังพบการขับยาออกทางอุจจาระประมาณ 12% ภายใน 28 วัน พบการขับยาฟลูออกซีทีนออกทางน้ำนม

จ. เกสัชจลนศาสตร์เชิงเส้นตรง/ไม่เป็นเส้นตรง

Fluoxetine มีเกสัชจลนศาสตร์ไม่เป็นเส้นตรง

Norfluoxetine มีเกสัชจลนศาสตร์เชิงเส้นตรง

### 3) ลักษณะของผู้ป่วยที่แตกต่างกัน

*เด็กและวัยรุ่น*

ระดับยาในพลาสมาที่ steady state จะขึ้นกับน้ำหนักตัวและมีระดับสูงขึ้นในผู้ป่วยเด็กที่มีน้ำหนักน้อย พบว่าผู้ป่วยเด็กมีระดับยาฟลูออกซีทีนและ norfluoxetine ในพลาสมาสูงกว่าผู้ป่วยวัยรุ่น 2 และ 1.5 เท่าตามลำดับ เด็กและวัยรุ่นใช้ระยะเวลาประมาณ 3 – 4 สัปดาห์ในการปรับให้ระดับยาเข้าสู่ steady state

*ผู้สูงอายุ*

เภสัชจลนศาสตร์ในอาสาสมัครผู้สูงอายุสุขภาพดีไม่แตกต่าง  
จากอาสาสมัครผู้ใหญ่สุขภาพดีจากการศึกษาโดยให้ยาครั้ง  
เดียว (single dose)

*ผู้ที่มีการทำงานของตับบกพร่อง*

ควรปรับลดขนาดยาหรือลดความถี่ของการได้รับยาฟลูออก  
ซิทีนลง เมื่อใช้ในผู้ป่วยที่มีความผิดปกติของตับ โดยเฉพาะ  
อย่างยิ่งผู้ที่มีภาวะตับแข็งจากการดื่มแอลกอฮอล์ (Alcohol  
cirrhosis) พบว่ามีค่าครึ่งชีวิตของฟลูออกซิทีนและ  
norfluoxetine เพิ่มขึ้นเป็น 7 และ 12 วันตามลำดับ

*ผู้ที่มีการทำงานของไตบกพร่อง*

เภสัชจลนศาสตร์ของฟลูออกซิทีนในผู้ที่มีภาวะไตบกพร่อง  
น้อย (mild), ปานกลาง (moderate) และรุนแรง  
(complete/anuria) ไม่มีความแตกต่างจากอาสาสมัคร  
สุขภาพดีจากการศึกษาโดยให้ยาครั้งเดียว (single dose)  
จากการศึกษาในผู้ป่วยซึมเศร้าที่เป็นโรคไตและต้องทำการ  
ล้างไต (dialysis) จำนวน 12 คนที่ได้รับยาฟลูออกซิทีนขนาด  
20 มิลลิกรัมต่อวันเป็นเวลา 2 เดือนพบว่า ระดับยา  
ฟลูออกซิทีนและ norfluoxetine ในพลาสมาที่ steady state  
เทียบเท่ากับผู้ป่วยโรคซึมเศร้าที่การทำงานของไตปกติ  
*การเปลี่ยนแปลงยาที่เกี่ยวข้องกับพันธุกรรม*

มีประชากรประมาณ 7% ที่มีการทำงานของ CYP2D6 ต่ำ  
กว่าประชากรทั่วไป หรือเรียกว่า poor metabolizer จาก  
การศึกษาพบว่า ผู้ที่เป็น poor metabolizer จะมีอัตราการเม  
แทบอลิซึม S-fluoxetine ที่ช้าลงและมีความเข้มข้นใน

พลาสมาของ S-fluoxetine สูงขึ้น แต่ไม่มีความผิดปกติในการเมแทบอลิซึมของ R-fluoxetine ในผู้ที่เป็น poor metabolizerระดับยาในพลาสมาวมของทั้ง 4 active enantiomers ไม่แตกต่างกันระหว่าง poor metabolizer กับประชากรปกติ ดังนั้นพบว่าเภสัชพลศาสตร์ของประชากรทั้งสองกลุ่มไม่แตกต่างกัน

ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยาในผู้ป่วยที่มีเอนไซม์ CYP 2D6 ทำงานผิดปกติ

### 5.3 ข้อมูลความปลอดภัยจากการศึกษาพรีคลินิก (Preclinical safety data)

#### *Acute Toxicity Studies*

Toxicity data of fluoxetine and norfluoxetine in animals

Species	Route	Sex	Fluoxetine LD50 (mg/kg)	Norfluoxetine LD50 (mg/kg)

Mouse	Oral	F	248±14	361±14
	IV	F	45±1.5	42±3
Rat	Oral	M	467±33	--
		F	437±40	--
	IV	M	35±1	--
		F	35±1	35±2
Guinea Pig	Oral	M	>250	--
Cat	Oral	M/F	>50	--
Dog	Oral	M/F	>100	--
Monkey	Oral	M/F	>50	--

อาการพิษ ได้แก่ vomiting, anorexia, mydriasis, salivation, tremors, clonic convulsions, hyperirritability and cachexia

### *Subchronic and Chronic Toxicity Studies*

พบระดับ Phospholipids เพิ่มขึ้นในสัตว์ทดลองทั้งหนูเมาส์ หนูแรท และสุนัข หลังจากที่ได้รับฟลูออกซีทีนเป็นระยะเวลาสั้น แต่กลับสู่ระดับปกติได้เมื่อหยุดให้ยาฟลูออกซีทีน

### *Juvenile Toxicology Study*

รายงานการวิจัยพรีคลินิกทางด้านพิษวิทยาในหนูแรทสายพันธุ์ CD ที่ได้รับยาฟลูออกซีทีน ขนาด 30 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมอายุ 21 – 90 วัน พบพิษต่อกล้ามเนื้อ (myotoxicity) พิษระยะยาวต่อพฤติกรรมและระบบสืบพันธุ์ โดยพบว่า ทั้งหนูแรทเพศผู้และเพศเมียมี sexual development ที่ช้าลง การเจริญเติบโตลดลง (วัดจากการเพิ่มขึ้นของน้ำหนักและความยาวของกระดูก femur มีระดับเอนไซม์ Creatinine

kinase และเอนไซม์ Aspartate aminotransferase เพิ่มขึ้นและพบ degeneration, necrosis และ regeneration ของเซลล์กล้ามเนื้อลาย ใน recovery period (ช่วง 11 สัปดาห์หลังหยุดยา) พบ neurobehavioral abnormalities (ลด reactivity และการเรียนรู้ ผิดปกติ) และระบบสืบพันธุ์ผิดปกติ ได้แก่ ลดการ mating พบ fertility impairment ในหนูแรทเพศผู้พบการตายของเซลล์แบบ Necrosis ภายในหลอดสร้างอสุจิของอัณฑะ (Seminiferous tubules of the testis) และเกิด Epididymal epithelium vacuolation ซึ่งมีผลถาวร (Irreversible) นอกจากนี้ยังส่งผลกระทบต่อปริมาณของอสุจิลงประมาณ 30% โดยไม่มีผลต่อลักษณะและรูปร่างของอสุจิ

การศึกษาในหนูเมาส์ที่ได้รับฟลูออคซีทีนขนาด 5 และ 20 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมตั้งแต่อายุ 4 สัปดาห์ เป็นเวลา 4 สัปดาห์ พบว่าลดการสร้างกระดูก โดยลด bone mineral content และลดความหนาแน่นของกระดูก แต่ไม่มีผลต่อการเจริญเติบโต (วัดจากการเพิ่มขึ้นของน้ำหนักและความยาวของกระดูก femoral)

การศึกษาในหนูเมาส์อายุ 4-21 วัน พบความผิดปกติของ emotional behaviors ได้แก่ ลด exploratory behavior ในการทดลองด้วย elevated plus maze และเพิ่ม shock avoidance latency เมื่อหนูอายุ 12 สัปดาห์

### *Mutagenesis และ Carcinogenesis*

รายงานการวิจัยพรีคลินิกทางด้านความเป็นพิษต่อพันธุกรรม (Mutagenicity) และความสามารถในการก่อมะเร็ง (Carcinogenicity)

ของยาฟลูออออกซีทีน พบว่าไม่ก่อให้เกิดอันตรายทั้งในหลอดทดลอง (*In vitro*) และในสัตว์ทดลอง (*In vivo*)

## 6. รายละเอียดทางเภสัชกรรม (Pharmaceutical Particulars)

### 6.1 รายการตัวยาไม่สำคัญ (List of excipients)

<ข้อมูลของบริษัทยา>

### 6.2 ความไม่เข้ากันของยา (Incompatibilities)

<ข้อมูลของบริษัทยา>

### 6.3 อายุของยา (Shelf life)

<ข้อมูลของบริษัทยา>

### 6.4 ข้อควรระวังพิเศษในการเก็บยา (Special precautions for storage)

<ข้อมูลของบริษัทยา>

### 6.5 ลักษณะและส่วนประกอบของภาชนะบรรจุ (Nature and contents of container)

<ข้อมูลของบริษัทยา>

## 7. ชื่อผู้รับอนุญาตผลิตหรือนำหรือส่งยาแผนปัจจุบันเข้ามาในราชอาณาจักร (Marketing Authorization Holder)

<ข้อมูลของบริษัทยา>

## 8. เลขทะเบียนตำรับยา (Marketing Authorization Numbers)

<ข้อมูลของบริษัทยา>

**9. วันที่ได้รับอนุมัติทะเบียนตำรับยา (Date of authorization)**

<ข้อมูลของบริษัทยา>

**10. วันที่มีการแก้ไขปรับปรุงเอกสาร (Date of revision of the text)**

วันที่ 20 เดือนมิถุนายน พ.ศ.2560