

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Fluoxetine Mylan 20 mg, capsules

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke capsule bevat 20 mg fluoxetine als fluoxetinehydrochloride.

Hulpstoffen: 139,64 mg lactose per capsule

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Capsule, hard

Een harde gelatine capsule met een lichtgroene ondoorzichtige onderhelft en een paarse ondoorzichtige bovenhelft; met de opdruk "FL20" op de onderhelft en "α" op de bovenhelft in zwarte inkt.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Volwassenen

Ernstige depressieve episoden.

Obsessieve-compulsieve stoornis.

Boulimia nervosa: Fluoxetine is geïndiceerd als aanvulling op psychotherapie voor het verminderen van eetbuien en purgeergedrag.

Kinderen en adolescenten van 8 jaar en ouder

Matige tot ernstige depressieve episoden, indien de depressie niet verbetert na 4-6 sessies psychotherapie. Antidepressieve medicatie dient aan een kind of een jong persoon met matige tot ernstige depressie gegeven te worden enkel in combinatie met een gelijktijdige psychotherapie.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Uitsluitend bestemd voor orale toediening.

Ernstige depressieve episoden

Volwassenen en ouderen: de aanbevolen dosis is 20 mg per dag. De dosering moet worden geëvalueerd en indien nodig binnen 3 tot 4 weken na de start van de behandeling worden aangepast en daarna wanneer dat klinisch nodig wordt gevonden. Hoewel bij hogere doseringen het risico van bijwerkingen toeneemt, kan, bij sommige patiënten met een onvoldoende respons op 20 mg, de dosis geleidelijk worden verhoogd tot een maximum van 60 mg (zie rubriek 5.1).

Dosisaanpassingen dienen voorzichtig, per individuele patiënt, te worden uitgevoerd om de laagste effectieve dosis te behouden.

Patiënten met een depressie dienen gedurende een voldoende lange periode van tenminste 6 maanden behandeld worden om er zeker van te zijn dat ze symptoomvrij zijn.

Obsessieve-compulsieve stoornis

Volwassenen en ouderen: de aanbevolen dosis is 20 mg per dag. Hoewel bij hogere doseringen het risico van bijwerkingen toeneemt, kan bij sommige patiënten, als er na 2 weken een onvoldoende respons is op 20 mg, de dosis geleidelijk worden verhoogd tot een maximum van 60 mg.

Indien binnen 10 weken geen verbetering wordt waargenomen, moet de behandeling met fluoxetine worden heroverwogen. Na het bereiken van een goede therapeutische respons kan de behandeling worden voortgezet met een op de individuele patiënt afgestemde dosering. Al ontbreken systematische onderzoeken naar het antwoord op de vraag hoe lang behandeling met fluoxetine moet worden voortgezet, de obsessieve-compulsieve stoornis (OCD) is een chronische aandoening en het is redelijk, voortzetting na 10 weken te overwegen bij patiënten die responderen. Dosisaanpassingen moeten zorgvuldig op de individuele patiënt worden afgestemd, zodat de patiënt op een zo laag mogelijke effectieve dosering kan worden gehouden. De behandelingsbehoefte moet met regelmaat opnieuw worden bepaald. Sommige artsen zijn voorstander van gelijktijdige toepassing van gedragspsychotherapie bij patiënten die goed op farmacotherapie reageren.

De werkzaamheid op langere termijn (meer dan 24 weken) bij OCD niet vastgesteld.

Boulimia nervosa:

Volwassenen en ouderen: een dosis van 60 mg per dag wordt aanbevolen. De werkzaamheid op langere termijn (meer dan 3 maanden) is bij boulimia nervosa niet aangetoond.

Volwassenen

Alle indicaties: de aanbevolen dosering kan worden verhoogd of verlaagd. Naar doseringen hoger dan 80 mg per dag is geen systematisch onderzoek verricht.

Fluoxetine Mylan kan als een enkele dosis per dag of verdeeld over meerdere doses worden toegediend en kan tijdens of tussen de maaltijden worden ingenomen.

Na beëindiging van de toediening blijven actieve bestanddelen nog wekenlang in het lichaam aanwezig. Men dient dit bij aanvang of beëindiging van de behandeling in ogenschouw te nemen.

Kinderen en adolescenten van 8 jaar en ouder (Matige tot ernstige depressieve episoden)

De behandeling dient gestart en gevolgd te worden onder specialistische supervisie. De aanvangsdosis is 10 mg/dag gegeven als 2,5 ml van een fluoxetine drank.

Dosisaanpassingen dienen voorzichtig te gebeuren, op individuele basis, om de laagst effectieve dosering voor de patiënt te behouden.

Na één tot twee weken kan de dosering verhoogd worden naar 20 mg/dag. Er is minimale ervaring van klinisch onderzoek met dagelijkse doseringen hoger dan 20 mg. Er zijn beperkte gegevens bekend van behandelingen langer dan 9 weken.

Laaggewicht kinderen

Door de hogere plasma spiegels in kinderen met een laag gewicht kan het therapeutisch effect met een lagere dosering bereikt worden (zie rubriek 5.2 'Farmacokinetische eigenschappen').

Voor kinderen die reageren op de behandeling dient de noodzaak voor behandeling herzien te worden na 6 maanden. Indien geen klinisch voordeel is bereikt binnen 9 weken, dient de behandeling te worden heroverwogen.

Ouderen

Bij verhoging van de dosis is omzichtigheid geboden en de dagelijkse dosis dient in het algemeen de 40 mg niet te overschrijden. De maximale aanbevolen dosering is 60 mg per dag.

Men dient een lagere of minder frequente dosis (bijv. om de dag 20 mg) te overwegen bij patiënten met leverfunctiestoornissen (zie rubriek 5.2 Farmacokinetische gegevens) of bij patiënten bij wie gelijktijdige toediening van andere geneesmiddelen het risico van interactie met fluoxetine (zie rubriek 4.5 Interacties) in zich bergt.

Ontwenningssverschijnselen gezien bij stoppen met fluoxetine: abrupt stoppen met worden vermeden. Bij het stoppen van de behandeling met fluoxetine, dient de dosis geleidelijk gedurende een periode van ten minste een tot twee weken te worden verminderd, om het risico van ontwenningssverschijnselen te verminderen (zie rubriek 4.4 en rubriek 4.8). Indien onverdragelijke symptomen optreden na verlaging van de dosis of na stoppen van de behandeling kan het opnieuw geven van de eerder voorgeschreven dosering overwogen te worden. Vervolgens kan de arts doorgaan met verlaging van de dosis maar dan geleidelijker.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor fluoxetine of één van de andere bestanddelen van de capsule.

Monoamine-oxidaseremmers (MAO-remmers): Er zijn gevallen van ernstige en soms fatale reacties gemeld bij patiënten bij wie een selectieve serotonine heropname remmer (SSRI) werd toegediend in combinatie met een monoamine-oxidaseremmer (MAOI) en bij patiënten bij wie medicatie met een SSRI recent is gestaakt en vervangen door medicatie met een MAOI. Een behandeling met fluoxetine kan pas worden aangevangen twee weken nadat medicatie met een irreversibele MAOI is gestaakt en de volgende dag na het staken van een reversibele MAOI.

In sommige gevallen werden symptomen waargenomen gelijkend op het serotoninesyndroom (dat op zijn beurt gelijkenis vertoont met het maligne neuroleptisch syndroom en als zodanig kan worden gediagnosticeerd). Bij patiënten die dergelijke reacties ondervinden kunnen cyproheptadine of dantroleen een gunstige invloed hebben. Enkele symptomen van medicinale product interactie met een MAOI zijn: hyperthermie, stijfheid, myoclonus, autonome instabiliteit, soms met snelle fluctuatie van levensfuncties, veranderingen in de mentale gesteldheid, zoals verwardheid, geïrriteerdheid en extreme agitatie die zich kan ontwikkelen tot delirium en coma.

Daarom is fluoxetine gecontra-indiceerd in combinatie met een niet-selectieve MAOI, Ook hier moeten na het beëindigen van een behandeling met fluoxetine ten minste 5 weken verstrijken voordat met een MAOI kan worden begonnen. Indien fluoxetine chronisch en/of in een hoge dosering is voorgeschreven, moet worden overwogen dit interval te verlengen.

De combinatie van fluoxetine met een reversibele MAOI (bijv. moclobemide) wordt afgeraden. Na beëindiging van medicatie met een reversibele MAOI (bijv. moclobemide) kan behandeling met fluoxetine de daaropvolgende dag worden aangevangen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Gebruik bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar

In klinische studies werden suïcidaal gedrag (zelfmoordpogingen en zelfmoordgedachten) en vijandigheid (voornamelijk agressie, oppositioneel gedrag en woede) vaker waargenomen bij kinderen en adolescenten die behandeld werden met antidepressiva dan bij degenen die

behandeld werden met placebo. Fluoxetine dient alleen gebruikt te worden bij kinderen en adolescenten tussen 8 en 18 jaar voor de behandeling van matige tot ernstige depressie en het dient niet toegepast te worden voor andere indicaties. Indien, op grond van een klinische noodzaak, een besluit wordt genomen om te behandelen, dan dient de patiënt zorgvuldig gecontroleerd te worden op het optreden van suïcidale symptomen. Daarnaast zijn er slechts weinig lange-termijn veiligheidsgegevens bekend bij kinderen en adolescenten inbegrepen gegevens over groei, seksuele rijping en cognitieve, emotionele en gedragsontwikkeling (zie rubriek 5.3).

In een 19-weken-durend klinisch onderzoek werd een afgenomen lengtegroei en een afname van de gewichtstoename gezien bij kinderen en adolescenten behandeld met fluoxetine (zie rubriek 4.8). Het is niet vastgesteld of er een effect is op het bereiken van normale volwassenen lengte. Een mogelijke vertraging van de puberteit kan niet uitgesloten worden (zie rubriek 5.3 en 4.8). Groei en puberteit ontwikkeling (lengte, gewicht en TANNER stadium) dient daarom gevolgd te worden tijdens en na behandeling met fluoxetine. Indien één van beide vertraagd is, dient verwijzing naar een kinderarts overwogen te worden.

In klinisch onderzoek met kinderen is manie en hypomanie vaak gemeld (zie rubriek 4.8). Daarom is regelmatig onderzoek voor het optreden van manie/hypomanie aanbevolen. Fluoxetine dient gestaakt te worden bij iedere patiënt die in een manische fase raakt.

Het is van belang dat de voorschrijver zorgvuldig de risico's en voordelen van de behandeling bespreekt met het kind/adolescent en/of de ouders.

Suïcide/suïcidale gedachten of verergering van de aandoening

Depressie wordt geassocieerd met een verhoogd risico op suïcidale gedachten, zelfverwonding en suïcide (aan suïcide gerelateerde gebeurtenissen). Dit risico blijft bestaan tot een significante remissie optreedt. Omdat het mogelijk is dat gedurende de eerste paar weken of langer geen verbetering optreedt, moeten patiënten zeer goed gevolgd worden tot een dergelijke verbetering wel optreedt. Het is algemene klinische ervaring dat het risico op suïcide in de vroege stadia van het herstel kan toenemen.

Andere psychiatrische condities waarvoor fluoxetine wordt voorgeschreven kunnen ook geassocieerd worden met een toegenomen risico op aan suïcide gerelateerde gebeurtenissen. Bovendien kunnen deze condities comorbide zijn met episodes van depressie in engere zin. Dezelfde voorzorgsmaatregelen die in acht worden genomen bij de behandeling van patiënten met ernstige depressieve stoornis moeten daarom in acht worden genomen bij de behandeling van patiënten met andere psychiatrische aandoeningen.

Van patiënten met een voorgeschiedenis van aan suïcide gerelateerde gebeurtenissen, of patiënten die voorafgaand aan het begin van de behandeling een significante mate van suïcidale ideeën vertonen, is bekend dat ze een groter risico lopen op het ontwikkelen van suïcidale gedachten of suïcidepogingen en deze patiënten moeten tijdens de behandeling zeer goed gevolgd worden. Een meta-analyse van placebo-gecontroleerde klinische onderzoeken naar antidepressiva bij volwassen patiënten met psychiatrische stoornissen toonde een toegenomen risico op suïcidaal gedrag bij het gebruik van antidepressiva aan vergeleken met placebo bij patiënten jonger dan 25 jaar oud.

Patiënten, in het bijzonder hoog-risico patiënten, dienen nauwkeurig gevolgd te worden tijdens behandeling met deze geneesmiddelen, in het bijzonder in het begin van de behandeling en na dosisaanpassingen. Patiënten (en zorgverleners van patiënten) moeten op de hoogte worden gebracht van de noodzaak om te letten op elke klinische verergering, suïcidaal gedrag of suïcidale gedachten en ongewone gedragsveranderingen en de noodzaak om onmiddellijk medisch advies in te winnen als deze symptomen zich voordoen.

Huiduitslag en overgevoelighedsreacties: Gemeld zijn: huiduitslag, anafylactoïde reacties en progressieve systemische reacties, soms ernstig (aan de huid, nieren, lever of longen). Indien huiduitslag of andere overgevoelighedsverschijnselen worden waargenomen waarvoor geen andere etiologie kan worden vastgesteld, moet de behandeling met fluoxetine worden gestaakt.

Convulsies: Convulsies vormen bij het gebruik van antidepressiva een risicofactor. Daarom moet behandeling met fluoxetine, evenals bij andere antidepressiva het geval is, bij patiënten met een voorgeschiedenis van convulsies met omzichtigheid worden aangevangen. De behandeling moet worden gestaakt indien zich bij een patiënt convulsies ontwikkelen of indien de frequentie van convulsies toeneemt. Het gebruik van fluoxetine moet worden vermeden bij patiënten met onstabiele convulsieve stoornissen/epilepsie, en patiënten met beheersbare epilepsieklasten moeten zorgvuldig worden gecontroleerd.

Manie: Bij patiënten met een voorgeschiedenis van manie/hypomanie moeten antidepressiva met omzichtigheid worden gebruikt. Zoals bij alle antidepressiva het geval is, moet medicatie met fluoxetine worden gestaakt indien een patiënt in een manische fase geraakt.

Lever-/Nierfunctie: Fluoxetine wordt uitgebreid gemetaboliseerd door de lever en wordt door de nieren uitgescheiden. Bij patiënten met een significante leverdysfunctie wordt een lagere dosering, bijvoorbeeld toediening om de dag, aanbevolen. Bij aan dialysebehandeling onderworpen patiënten met ernstige nierfunctiestoornissen (glomerulatiesnelheid < 10 ml/min) is, na toediening van 20 mg fluoxetine per dag gedurende 2 maanden, geen verschil waargenomen in de plasmaniveaus van fluoxetine of norfluoxetine in vergelijking met controlepatiënten met een normale nierfunctie.

Hartaandoeningen: In ECG's afgenomen bij 312 patiënten die in dubbelblinde klinische onderzoeken fluoxetine kregen toegediend, zijn geen tot hartblock leidende geleidingsafwijkingen waargenomen. De klinische ervaring bij acute hartstoornissen is echter beperkt. Daarom is omzichtigheid aan te raden.

Gewichtsverlies: Bij patiënten die fluoxetine gebruiken kan gewichtsverlies optreden. Gewoonlijk blijft de mate hiervan echter in verhouding met het lichaamsgewicht bij aanvang van de behandeling.

Diabetes: Bij diabetespatiënten kan behandeling met een SSRI invloed hebben op de glykemische regulatie. Tijdens therapie met fluoxetine is hypoglykemie waargenomen en na het staken van de therapie heeft zich bij diabetespatiënten hyperglykemie ontwikkeld. Het kan noodzakelijk zijn, de dosering van insuline en/of orale hypoglycaemica aan te passen.

Acathisie/psychomotorische rusteloosheid: Het gebruik van fluoxetine wordt geassocieerd met de ontwikkeling van acathisie, die wordt gekenmerkt door een subjectieve onprettige of verontrustende rusteloosheid met de behoefte om te bewegen gewoonlijk vergezeld met het niet kunnen stilzitten of stilstaan. Hierop is de meeste kans in de eerste weken van de behandeling. Bij patiënten die deze symptomen ontwikkelen, kan een verhoging van de dosis schadelijk zijn.

Ontwenningverschijnselen gezien bij het staken van de behandeling met SSRI's
Ontwenningverschijnselen als de behandeling wordt gestaakt komen vaak voor, met name als het staken plotseling gebeurt (zie rubriek 4.8). Bij klinisch onderzoek traden bijwerkingen op bij het staken van de behandeling bij zowel 60% van de patiënten behandeld met fluoxetine als van de patiënten behandeld met placebo. Van deze bijwerkingen was 17% in de fluoxetine-groep en 12% in de placebo-groep ernstig van aard.

Het risico van ontwenningssymptomen kan afhankelijk zijn van een aantal factoren zoals de duur en de dosering van de behandeling en de snelheid waarmee de dosis verlaagd wordt. Duizeligheid, sensorische verstoringen (waaronder paresthesie), slaapstoornissen (waaronder slapeloosheid en intense dromen), asthenie, agitatie of angst, misselijkheid en/of overgeven, tremor en hoofdpijn, zijn de meest gemelde reacties. In het algemeen zijn deze symptomen licht tot matig, maar bij sommige patiënten kunnen ze hevig van intensiteit zijn. Ze treden meestal op binnen de eerste paar dagen na het staken van de behandeling. In het algemeen zijn deze symptomen zelfbeperkend en verdwijnen ze meestal binnen 2 weken, hoewel ze bij sommige mensen langer kunnen duren (2-3 maanden of langer). Daarom wordt geadviseerd om fluoxetine geleidelijk af te bouwen bij het staken van de behandeling over een periode van ten minste een of twee weken, naar de behoefte van de patiënt (zie "Ontwenningssymptomen gezien bij het staken van de behandeling met fluoxetine, rubriek 4.2).

Hemorragie: Er is melding gemaakt van cutane bloedingsafwijkingen in samenhang met het gebruik van SSRI's, zoals ecchymose en purpura. Ecchymose is gemeld als een sporadisch optredende reactie op behandeling met fluoxetine. Andere hemorragische verschijnselen (bijv. gynaecologische bloedingen, gastro-intestinale bloedingen en andere cutane of mucosale bloedingen) zijn slechts zelden gemeld. Voorzichtigheid is geboden bij patiënten die SSRI's gebruiken, vooral bij gelijktijdig gebruik met orale anticoagulantia, geneesmiddelen die de trombocytenfunctie beïnvloeden (bijv. atypische antipsychotica zoals clozapine, fenothiazinen, de meeste tricyclische antidepressiva, aspirine, NSAID' s) of andere geneesmiddelen waardoor het risico van bloeding wordt vergroot, alsmede bij patiënten met een voorgeschiedenis van bloedingsstoornissen.

Electroconvulsieve Therapie (ECT): Er zijn sporadisch meldingen geweest van langdurige convulsies bij met fluoxetine behandelde patiënten die aan ECT werden onderworpen. Voorzichtigheid is daarom geboden.

Sint Janskruid: Bij gelijktijdig gebruik van selectieve serotonine heropname remmers en Sint-Janskruid (*Hypericum perforatum*) bevattende kruidenpreparaten kan een toename van de serotonerge werkingen - zoals serotoninesyndroom - optreden.

Lactose: Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, Lapp lactose deficiëntie of glucose galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

In zeldzame gevallen is melding gemaakt van serotoninesyndroom of van reacties gelijkend op maligne neuroleptisch syndroom in samenhang met behandeling met fluoxetine, vooral wanneer fluoxetine werd toegediend in combinatie met andere serotonerge (o.a. L-tryptofaan) en/of neuroleptische geneesmiddelen. Aangezien deze syndromen kunnen leiden tot mogelijk levensbedreigende aandoeningen, dient men de behandeling met fluoxetine te staken indien dergelijke reacties optreden (deze worden gekenmerkt door samenvallende symptomen zoals hyperthermie stijfheid, myoclonus, autonome instabiliteit met snelle fluctuatie van levensfuncties, veranderingen in de mentale gesteldheid, zoals verwardheid, geïrriteerdheid en extreme agitatie die zich kan ontwikkelen tot delirium en coma). In zulke gevallen moet ondersteunende symptomatische behandeling worden ingezet.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er zijn alleen interactiestudies bij volwassen uitgevoerd

Halfwaardetijd: Bij overweging van farmacodynamische of farmacokinetische interacties tussen geneesmiddelen (bijvoorbeeld bij overschakeling van fluoxetine op andere antidepressiva) dient men rekening te houden met de lange eliminatiehalfwaardetijd van zowel fluoxetine als norfluoxetine.

Monoamine oxidase remmers: (zie 'Contra-indicaties').

Niet aanbevolen combinaties: MAOI-A (zie sectie 4.3).

Combinaties die bij gebruik voorzorgen vereisen:

MAOI-B (selegiline): risico van serotoninesyndroom. Klinische bewaking wordt aanbevolen.

Fenytoïne: Bij gebruik in combinatie met fluoxetine zijn veranderingen in de bloedwaarden waargenomen. In enkele gevallen zijn toxiciteitsverschijnselen opgetreden. Men dient aandacht te besteden aan het gebruik van conservatieve titratieschema's voor het gelijktijdig gebruikte geneesmiddel en aan het bewaken van de klinische status.

Serotonerge geneesmiddelen: Gelijktijdige toediening met serotonerge geneesmiddelen (bijv. tramadol, triptanen) kan bijdragen aan het risico van serotoninesyndroom. Het gebruik met triptanen brengt bovendien de risico's van coronaire vasoconstrictie en hypertensie met zich mee.

Lithium en tryptofaan: Er zijn meldingen geweest van serotoninesyndroom bij het gelijktijdig gebruik van SSRI's met lithium of tryptofaan. Daarom moet men bij het gelijktijdig gebruik van fluoxetine met deze geneesmiddelen met omzichtigheid te werk gaan. Bij gebruik van fluoxetine in combinatie met lithium moet de klinische bewaking intenser en van een hogere frequentie zijn.

CYP2D6 iso-enzym: Omdat het metabolisme van fluoxetine (evenals tricyclische antidepressiva en andere selectieve serotonine-antidepressiva) verband houdt met het hepatisch cytochroom CYP2D6 iso-enzymstelsel, kan gelijktijdige behandeling met geneesmiddelen die ook door dit enzymstelsel worden gemetaboliseerd interacties tussen de geneesmiddelen als gevolg hebben. Men dient gelijktijdige behandeling met geneesmiddelen die vooral door dit iso-enzym worden gemetaboliseerd, en die een smalle therapeutische index hebben (zoals flecaïnide, encaïnide, carbamazepine en tricyclische antidepressiva), te initiëren of bij te stellen op de lage kant van hun doseringsbereik. Deze aanwijzing gaat ook op indien tijdens de voorafgaande 5 weken fluoxetine is gebruikt.

Orale anticoagulantia: Gemeld is dat verandering van antistollingseffecten (laboratoriumwaarden en/of klinische tekenen en symptomen), zelden, zonder consequent patroon maar wel met inbegrip van verhevigde bloeding, optreedt wanneer fluoxetine gelijktijdig met orale anticoagulantia wordt toegediend. Patiënten die met warfarine worden behandeld moeten nauwgezet op stollingseffecten worden bewaakt wanneer behandeling met fluoxetine wordt aangevangen of gestaakt. (zie "Voorzorgsmaatregelen", *Hemorragie*).

Electroconvulsieve therapie (ECT): Er zijn sporadisch meldingen geweest van langdurige convulsies bij met fluoxetine behandelde patiënten die aan ECT werden onderworpen. Voorzichtigheid is daarom geboden.

Alcohol: Bij formeel onderzoek bleek dat fluoxetine het alcoholgehalte in het bloed niet verhoogt en dat het de werkingen van alcohol niet versterkt. De combinatie van behandeling met SSRI's en het gebruik van alcohol wordt echter afgeraden.

Sint-janskruid: Evenals bij andere SSRI's het geval is kunnen farmacodynamische interacties optreden tussen fluoxetine en het plantaardige geneesmiddel sint-janskruid

(*Hypericum perforatum*) optreden. Deze interacties kunnen leiden tot een toename van bijwerkingen.

4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap: Fluoxetine kan tijdens de zwangerschap worden gebruikt. Hierbij moet echter wel voorzichtigheid worden betracht, vooral tijdens de laatste zwangerschapsfasen en direct voor aanvang van de weeën, aangezien de volgende werkingen bij pasgeborenen zijn gemeld: geïrriteerdheid, tremor, hypotonie, aanhoudend huilen, moeite met zuigen of met slapen. Deze symptomen kunnen wijzen op zowel serotonerge effecten als ontwenningssyndroom. Het tijdstip en de duur van deze symptomen kunnen verband houden met de lange halfwaardetijd van fluoxetine (4-6 dagen) en van de werkzame metabooliet norfluoxetine (4-16 dagen).

Enkele epidemiologische onderzoeken wijzen op een verhoogd risico op cardiovasculaire defecten in samenhang met het gebruik van fluoxetine tijdens het eerste trimester. Het mechanisme is onbekend. In het algemeen blijkt uit de gegevens dat het risico op het krijgen van een baby met een cardiovasculair defect na blootstelling van de moeder aan fluoxetine ongeveer 2/100 bedraagt in vergelijking met een verwacht percentage voor dergelijke effecten in de algemene populatie van ongeveer 1/100.

Epidemiologische gegevens wijzen erop dat het gebruik van SSRI's tijdens de zwangerschap, vooral laat in de zwangerschap, het risico op persisterende pulmonale hypertensie bij de neonat (PPHN) kan verhogen. Het waargenomen risico was ongeveer 5 gevallen per 1000 zwangerschappen. In de algemene populatie komen 1 tot 2 gevallen van PPHN per 1000 zwangerschappen voor.

Borstvoeding: Gebleken is dat fluoxetine en diens metabooliet norfluoxetine met humane moedermelk worden uitgescheiden. Er zijn ongunstige reacties gemeld bij zuigelingen die met moedermelk werden gevoed. Indien geoordeeld wordt dat behandeling met fluoxetine als noodzakelijk is, moet men overwegen af te zien van borstvoeding. Als de borstvoeding echter wordt voortgezet, dient de laagst mogelijke effectieve dosering te worden voorgeschreven.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Fluoxetine heeft geen of een verwaarloosbaar effect op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen.

Hoewel is aangetoond dat fluoxetine bij gezonde vrijwilligers geen invloed uitoefent op de psychomotorische capaciteiten, kan elk psychoactief geneesmiddel afbreuk doen aan het beoordelingsvermogen of de vaardigheden. Patiënten moet worden geadviseerd, het autorijden of het bedienen van gevaarlijke apparaten te vermijden, totdat zij een redelijke mate van zekerheid hebben dat capaciteiten daartoe niet worden beïnvloed.

4.8 Bijwerkingen

De bijwerkingen kunnen met het voortschrijden van de behandeling in intensiteit en frequentie verminderen en leiden in het algemeen niet tot beëindiging van de behandeling.

Evenals bij andere SSRI's zijn de volgende bijwerkingen waargenomen:

Klasse effecten: Epidemiologische studies, voornamelijk bij patiënten van 50 jaar en ouder, laten bij patiënten die SSRI's en TCA's krijgen een hoger risico op botfracturen zien. Het mechanisme dat dit hogere risico veroorzaakt is onbekend.

Het gehele lichaam: Overgevoeligheid (bijv. pruritus, huiduitslag, urticaria, anafylactoïde reacties, vasculitis, serumziekte-achtige reacties, angio-oedeem) (zie 'Contra-indicaties' en 'Waarschuwingen'), koude rillingen, serotoninesyndroom, fotosensitiviteit en, zeer zelden, toxische epidermale necrolyse (syndroom van Lyell).

Spijsverteringsstelsel: Gastro-intestinale stoornissen (bijv. diarree, misselijkheid, braken, dyspepsie, dysfagie, parageusie), droge mond. Zelden zijn abnormale uitslagen van leverfunctieonderzoeken gerapporteerd. Zeer zelden: gevallen van idiosyncratische hepatitis.

Zenuwstelsel: Hoofdpijn, slaapstoornissen (bijv. abnormale dromen, insomnia), duizeligheid, anorexia, vermoeidheid (bijv. slaperigheid, doezeligheid), euforie, kortstondige abnormale bewegingen (bijv. zenuwtrekken, ataxie, tremor, myoclonus), convulsies en zelden psychomotorische rusteloosheid/acathisie (zie rubriek 4.4).
Hallucinaties, manische reacties, verwardheid, agitatie, angst en verwante symptomen (bijv. nervositeit), verminderd concentratie- en denkvermogen (bijv. depersonalisatie), paniekaanvallen, suïcidale ideevorming en gedrag* en zeer zelden, serotoninesyndroom.

*Er zijn gevallen van suïcidale ideevorming en suïcidaal gedrag gemeld tijdens de behandeling met fluoxetine of vlak na het stoppen van de behandeling (zie rubriek 4.4).

Urogenitale stelsel: Urineretentie, hoge mictiefrequentie.

Stoornissen van de voortplantingsorganen: Seksuele disfunctie (vertraagde of uitblijvende ejaculatie, anorgasmie), priapisme, galactorroe.

Diverse stoornissen: Alopecia, geeuwen, abnormale visus (bijv. vertroebelde visus, mydriasis), zweten, vasodilatatie, artralgie, myalgie, orthostatische hypotensie, ecchymose. Andere hemorrhagische verschijnselen (bijv. gynaecologische bloedingen, gastro-intestinale bloedingen en andere cutane of mucosale bloedingen) zijn gemeld (zie "Voorzorgsmaatregelen" *Hemorragie*).

Hyponatriëmie: Hyponatriëmie (met inbegrip van serumnatriumgehalten lager dan 110 mmol/l) is zelden gerapporteerd en bleek na beëindiging van de fluoxetinemedicatie reversibel te zijn. Sommige van deze gevallen waren mogelijk het gevolg van ongepaste afscheiding van het antidiuretische hormoon. Het merendeel van de rapporten had betrekking op oudere patiënten en patiënten die diuretica gebruikten of anderszins een volumevermindering hadden.

Ademhalingsstelsel: Faryngitis, dyspneu. Pulmonale reacties (waaronder ontstekingsprocessen van uiteenlopende histopathologie en/of fibrose) zijn zelden gerapporteerd. Dyspneu is mogelijk het enige voorafgaande symptoom.

Ontwenningverschijnselen gezien bij staken van de behandeling met fluoxetine: het staken van de behandeling met fluoxetine leidt tot ontwenningverschijnselen. Duizeligheid, sensorische verstoringen (waaronder paresthesie), slaapstoornissen (waaronder slapeloosheid en intense dromen), asthenie, agitatie of angst, misselijkheid en/of overgeven, tremor en hoofdpijn, zijn de meest gemelde reacties. Over het algemeen zijn deze symptomen licht tot matig en zelfbeperkend, echter bij sommige patiënten kunnen ze ernstig zijn en/of langer duren (zie rubriek 4.4). Daarom wordt geadviseerd om als de behandeling met fluoxetine niet meer nodig is deze geleidelijk af te bouwen door geleidelijke verlaging van de dosis (zie rubriek 4.2 en rubriek 4.4).

Kinderen en adolescenten (zie rubriek 4.4)

In klinisch onderzoek met kinderen en adolescenten werd suïcidaal gerelateerd gedrag (suïcide pogingen en suïcidale gedachten) en vijandigheid vaker waargenomen bij behandeling met antidepressiva dan bij behandeling met placebo.

De veiligheid van fluoxetine is niet systematisch vastgesteld voor chronische behandeling langer dan 19 weken.

In paediatrisch klinisch onderzoek werden manische reacties, waaronder manie en hypomanie, vaak gerapporteerd (2,6% van de fluoxetine behandelde patiënten vs. 0% placebo-gecontroleerd), welke in de meeste gevallen leidde tot staken van de behandeling. Deze patiënten hadden van te voren geen episodes van manie of hypomanie gehad.

Na 19 weken behandeling, waren paediatrische kinderen die behandeld werden met fluoxetine 1,1 cm minder in lengte gegroeid ($p=0,004$) en 1,1 kg minder in gewicht aangekomen ($p=0,008$) dan patiënten die behandeld werden met placebo. Geïsoleerde gevallen van groeiachterstand zijn ook gemeld na klinisch gebruik.

Geïsoleerde gevallen van bijwerkingen die mogelijk wijzen op vertraagde seksuele ontwikkeling of seksuele disfunctie zijn ook gemeld uit paediatrisch onderzoek. (zie ook rubriek 5.3)

In paediatrisch onderzoek is fluoxetine geassocieerd met een afname in alkaline fosfaat spiegels.

4.9 Overdosering

Gevalen van overdosering van uitsluitend fluoxetine hebben doorgaans een goedaardig verloop. Bij overdosering zijn onder meer de volgende symptomen waargenomen: misselijkheid, braken, convulsies, cardiovasculaire disfunctie uiteenlopend van asymptomatische aritmieën tot hartstilstand, pulmonale disfunctie en tekenen van verandering in het centrale zenuwstelsel, variërend van opwinding tot coma. Sterfgevallen als gevolg van overdosering van uitsluitend fluoxetine hebben zich uiterst sporadisch voorgedaan. Bewaking van hart- en levensfuncties wordt aanbevolen, evenals algemene symptomatische en ondersteunende maatregelen. Een specifiek antidotum is niet bekend.

Van geforceerde diurese, dialyse, hemoperfusie en wisseltransfusie is weinig positieffect te verwachten. Geactiveerde kool, die met sorbitol kan worden gebruikt, kan even doeltreffend zijn als - of doeltreffender dan - braken of maagspoeling. Houd bij de behandeling van overdosering rekening met de mogelijkheid van meervoudige medicinale inwerking. Bij patiënten die buitensporige hoeveelheden van een tricyclisch antidepressivum hebben ingenomen kan intensieve medische observatie voor langere duur noodzakelijk zijn, indien zij tevens fluoxetine gebruiken of hebben gebruikt.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep: selectieve serotonine heropnameremmers, ATC code: N06AB03.

Fluoxetine is een selectieve remmer van de heropname van serotonine; deze functie is waarschijnlijk bepalend voor het werkingsmechanisme. Fluoxetine kent praktisch geen affiniteit tot andere receptoren zoals $\alpha 1$ -, $\alpha 2$ - en β -adrenerge, serotonerge, dopaminerge, histaminerge¹, muscarinerge receptoren en GABA-receptoren.

Depressieve episoden: Er zijn klinische onderzoeken uitgevoerd bij patiënten met depressieve episoden versus placebogroepen en actieve controlegroepen. Fluoxetine bleek, gemeten naar de Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D), significant effectiever dan placebo. In deze onderzoeken leverde fluoxetine een significant hogere responscore (naar wordt weergegeven door een afname van 50% in de HAM-D score) en remissiescore op, in vergelijking met placebo.

Dosisrespons: bij onderzoeken met een vaste dosering is sprake van een vlakke dosisresponscurve, hetgeen geen voordeel suggereert voor het gebruik van hogere dan de aanbevolen doseringen. Er zijn echter enkele klinische gegevens die suggereren dat het naar boven titreren van de dosis voor sommige patiënten een gunstig effect zal hebben.

Obsessieve-compulsieve stoornis: In korte-termijnonderzoeken (minder dan 24 weken) bleek fluoxetine significant effectiever dan placebo. Een dosering van 20 mg per dag leverde therapeutisch effect op, maar hogere doses (40-60 mg per dag) brachten hogere responscijfers teweeg. De werkzaamheid is niet in lange-termijnonderzoeken (drie verlengingfasen van korte-termijnonderzoeken en een recidive-preventieonderzoek) aangetoond.

Boulimia nervosa: In korte-termijnonderzoeken (minder dan 16 weken) met polikliniekpatiënten die voldeden aan de DSM-III-R-criteria voor boulimia nervosa, bleek fluoxetine in een dosering van 60 mg per dag significant effectiever voor de vermindering van eetbuien en purgeergedrag dan placebo. Ten aanzien van de werkzaamheid op langere termijn kunnen echter geen conclusies worden getrokken.

Er zijn twee placebo-gecontroleerde onderzoeken uitgevoerd met patiënten die voldeden aan de diagnostische criteria voor premenstruele dysforische stoornis (PMDD) volgens DSM-IV. De patiënten werden voor deelname toegelaten indien hun symptomen van een zodanige ernst waren dat zij afbreuk deden aan de sociale en beroepsmatige functies en aan relaties met anderen. Patiënten die orale anti-conceptiemiddelen gebruikten werden niet toegelaten. In het eerste onderzoek, waarin gedurende 6 cycli continu 20 mg per dag werd gedoseerd, werd verbetering waargenomen met betrekking tot de primaire werkzaamheidsparameter (geïrriteerdheid, angst en dysforie). In het tweede onderzoek, met intermitterende dosering in de luteale fase (20 mg per dag gedurende 14 dagen) gedurende 3 cycli, werd verbetering waargenomen met betrekking tot de primaire werkzaamheidsparameter (Daily Record of Severity of Problems score). Uit deze onderzoeken kunnen echter ten aanzien van de werkzaamheid en de behandelingsduur geen definitieve conclusies worden getrokken.

Ernstige depressieve episoden (kinderen en adolescenten)

Klinisch onderzoek is uitgevoerd bij kinderen en adolescenten ouder dan 8 jaar in vergelijking tot placebo. Fluoxetine, bij een dosis van 20 mg, bleek significant meer effectief dan placebo in twee kortdurende pivotale studies, zoals gemeten door de afname van de Childhood Depression Rating Scale-Revised (CDRS-R) totaal scores en de Clinical Global Impression of Improvement (CGI-I) scores. In beide studies voldeden de patiënten aan de criteria voor matig tot ernstige MDD (DSM-III of DSM-IV) van 3 verschillende evaluaties door praktiserende kinderpsychiaters. Werkzaamheid in de fluoxetine studies kan afhankelijk zijn van de inclusie van een selectieve patiënten populatie (één die niet spontaan hersteld is binnen een periode van 3-5 weken en bij wie de depressie vasthoudend was ondanks aanzienlijke aandacht). Er zijn slechts beperkte gegevens beschikbaar over de veiligheid en werkzaamheid na 9 weken. In het algemeen is het bewijs voor de werkzaamheid van fluoxetine bescheiden.

Respons waarden (primaire eindpunt gedefinieerd als een 30% daling in CDRS-R score) liet een statistisch significant verschil zien in één van de twee pivotale studies (58% voor fluoxetine versus 32% voor placebo, $p=0,013$ en 65% voor fluoxetine versus 54% voor placebo, $p=0,093$). In deze beide studies waren de gemiddelde absolute veranderingen in CDRS-R van baseline tot eindpunt 20 voor fluoxetine versus 11 voor placebo, $p=0,002$ en 22 voor fluoxetine versus 15 voor placebo, $p<0,001$.

5.2 Farmacokinetische gegevens

Absorptie

Fluoxetine wordt na orale toediening goed vanuit het maagdarmkanaal geabsorbeerd. De biologische beschikbaarheid wordt niet door voedselinname beïnvloed.

Distributie

Fluoxetine is extensief gebonden aan plasma-eiwitten (ca. 95%) en wordt breed gedistribueerd (distributievolume: 20-40 l/kg). Na enkele weken behandeling worden steady-state plasmaconcentraties bereikt. De statische concentraties na langdurige medicatie zijn gelijk aan de concentraties die na 4 tot 5 weken worden waargenomen.

Metabolisme

Fluoxetine heeft een niet-lineair farmacokinetisch profiel met 'first pass' effect in de lever. De maximale plasmaconcentratie wordt in het algemeen 6 tot 8 uur na toediening bereikt. Fluoxetine wordt extensief gemetaboliseerd door het polymorfe enzym CYP2D6. Fluoxetine wordt primair door de lever gemetaboliseerd tot de werkzame metaboliet norfluoxetine (demethylfluoxetine), door demethylering.

Eliminatie

De eliminatiehalfwaardetijd van fluoxetine is 4 tot 6 dagen en die van norfluoxetine bedraagt 4 tot 16 dagen. Deze lange halfwaardetijden zijn bepalend voor het voortduren van de werkzaamheid van het geneesmiddel gedurende 5-6 weken na beëindiging. De uitscheiding geschiedt voornamelijk (ca. 60%) via de nieren. Fluoxetine wordt uitgescheiden in moedermelk.

Risicogroepen

- Ouderen:

Bij gezonde ouderen worden de kinetische parameters niet veranderd in vergelijking met jongere patiënten.

- Kinderen en adolescenten:

De gemiddelde fluoxetine concentratie bij kinderen is ongeveer 2 keer hoger dan waargenomen bij adolescenten en de gemiddelde norfluoxetine concentratie 1,5 keer hoger. Steady state plasma concentraties zijn afhankelijk van lichaamsgewicht en zijn hoger in laaggewicht kinderen (zie rubriek 4.2). Zoals bij volwassenen accumuleren fluoxetine en norfluoxetine in grote mate na meervoudig orale dosis; steady state concentraties werden bereikt binnen 3-4 weken van dagelijks doseren.

- Leverinsufficiëntie:

In geval van leverinsufficiëntie (alcoholische cirrose) worden de halfwaardetijden van fluoxetine en norfluoxetine verlengd tot respectievelijk 7 en 12 dagen. Een lagere of minder frequente dosering moet dan worden overwogen.

- Nierinsufficiëntie:

Na toediening van fluoxetine als enkelvoudige dosis bij patiënten met een lichte, matige of volledige nierinsufficiëntie (anurie) zijn de kinetische parameters niet veranderd in

vergelijking met gezonde vrijwilligers. Na herhaalde toediening kan echter een verhoging van het statische plateau van plasmaconcentraties worden waargenomen.

5.3. Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

In-vitro-onderzoeken en onderzoeken met proefdieren verschaffen geen aanwijzingen van carcinogeniteit of mutageniteit.

In een juvenile toxicologische studie in CD ratten resulteerde toediening van 30 mg/kg/dag van fluoxetine hydrochloride op postnatale dagen 21 tot 90 tot irreversibele testiculaire degeneratie en necrose, epididymale epitheliale vacuolatie, onvolgroeidheid en inactiviteit van het vrouwelijke voortplantingsstelsel en afgenomen vruchtbaarheid. Vertraging in seksuele ontwikkeling trad op bij mannen (10 en 30 mg/kg/dag) en vrouwen (30 mg/kg/dag). De significantie van deze bevindingen bij mensen is onbekend. Ratten die 30 mg/kg kregen hadden ook een afgenomen femur lengte vergeleken met de controle groep en skeletspier degeneratie, necrosis en regeneratie. Bij 10 mg/kg/dag plasma spiegels bereikt bij dieren werden waarden gevonden van ca. 0,8 tot 8,8 keer (fluoxetine) en 3,6 tot 23,2 keer (norfluoxetine) de waarden normaal gesproken gezien bij paediatrische patiënten. Bij 3 mg/kg/dag waren plasmaspiegels bereikt bij dieren van ca. 0,04 tot 0,5 keer (fluoxetine) en 0,3 tot 2,1 keer (norfluoxetine) van de waarden die normaal gesproken worden gezien bij paediatrische patiënten.

Een juvenile studie bij muizen liet zien dat door remming van de serotonine drager de vorming van botgroei voorkomt. Deze bevinding lijkt ondersteund te worden door klinische waarnemingen. De reversibiliteit van dit effect is niet vastgesteld.

Een andere studie in juvenile muizen (behandeld op postnatale dagen 4 tot 21) liet zien dat remming van de serotonine drager langdurige effecten had op het gedrag van de muizen. Er is geen informatie beschikbaar of dit effect reversibel was. De klinische relevantie van deze bevinding is niet vastgesteld.

6 FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Lactose

Maïszetmeel

Watervrij colloïdaal siliciumdioxide

Gezuiverd talk

Magnesiumstearaat

Kleurstoffen capsule

Briljantblauw (E133)

Chinolinegeel (E104)

Titaandioxide (E171)

Indigotine (E132)

Erytrosine (E127)

Hulpstoffen capsule

Natriumlaurylsulfaat

Watervrij colloïdaal siliciumdioxide

Gelatine

Inkt

Schellak

Propyleenglycol

Ammoniumhydroxide
Zwart ijzeroxide (E172)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing

6.3 Houdbaarheid

4 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Beneden 25°C bewaren.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

HDPE flacons met polypropyleen schroefdop (met een drukgevoelige prop) die 7; 10; 14; 20; 28; 30; 50; 60; 90 en 100 harde capsules bevatten.

PVC/PVDC/Al doordrukstrips met 7; 10; 12; 14; 20; 28; 30; 50; 60; 90 en 100 harde capsules.

Niet alle verpakkingsgrootten zullen in de handel worden gebracht.

6.6 Instructies voor gebruik en verwerking

Geen speciale eisen.

7 HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Mylan B.V.
Dieselweg 25
3752 LB Bunschoten

8 NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 23696

9 DATUM VAN GOEDKEURING/VERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

8 juni 2002

10 DATUM VAN HERZIENING VAN DE SAMENVATTING

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 6.1: 25 december 2011.