

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1 NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Fluoxetine Capsules 20 mg

2 KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke capsule bevat 22,36 mg fluoxetinehydrochloride equivalent aan 20 mg fluoxetine.

Hulpstof: 58 mg lactosemonohydraat per capsule.

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3 FARMACEUTISCHE VORM

Harde capsules.

Olijfgroene met FLE 20 gemarkeerde capsules.

4 KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Volwassenen:

Zware depressieve episodes.

Obsessieve-compulsieve stoornis.

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

Kinderen en adolescenten van 8 jaar en ouder:

Matige tot ernstige zware depressieve episode, wanneer de depressie na 4-6 sessies niet reageert op psychologische therapie. Antidepressiva dienen alleen aan een kind of jongere met een matige tot ernstige depressie te worden gegeven in combinatie met psychologische therapie.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Voor orale toediening (uitsluitend aan volwassenen).

Zware depressieve episodes

Volwassenen en ouderen: De aanbevolen dagelijkse dosis is 20 mg. De dosering dient binnen 3 tot 4 weken na aanvang van de behandeling te worden bekeken en indien nodig aangepast en daarna wanneer men van mening is dat het klinisch geschikt is. Hoewel er bij sommige patiënten met onvoldoende respons bij 20 mg bij hogere doses een verhoogde kans is op bijwerkingen, kan de dosis geleidelijk worden verhoogd tot maximaal 60 mg (zie rubriek 5.1). Aanpassingen van de dosering dienen zorgvuldig op individuele basis voor de patiënt gedaan te worden, om de patiënten op de laagste werkzame dosis te houden.

Patiënten met depressie dienen gedurende een voldoende periode van ten minste 6 maanden te worden behandeld om zeker te stellen dat zij vrij zijn van symptomen.

Obsessieve-compulsieve stoornis (OCS)

Volwassenen en ouderen: De aanbevolen dagelijkse dosis is 20 mg. Hoewel er bij sommige patiënten bij een hogere dosis een verhoogde kans bestaat op bijwerkingen, kan de dosis, wanneer er na twee weken onvoldoende respons is op 20 mg, geleidelijk worden verhoogd tot maximaal 60 mg.

Wanneer binnen 10 weken geen verbetering wordt opgemerkt, dient behandeling met fluoxetine opnieuw overwogen te worden. Bij een goede therapeutische respons mag de behandeling worden vervolgd in een aan de persoon aangepaste dosering. Hoewel er geen systematische onderzoeken zijn die de vraag beantwoorden hoe lang men kan doorgaan met de behandeling met fluoxetine, is OCS een chronische aandoening en is het redelijk te overwegen na 10 weken door te gaan bij patiënten die goed reageren. Aanpassingen van de dosering dienen zorgvuldig, op individuele basis voor de patiënt gedaan te worden, om de patiënt op de laagste werkzame dosis te houden.

De noodzaak van behandeling dient periodiek opnieuw beoordeeld te worden. Sommige artsen zijn voorstander van gelijktijdige gedragspsychotherapie bij patiënten die het goed hebben gedaan op farmacotherapie.

Langdurige werkzaamheid (meer dan 24 weken) is niet aangetoond bij OCS.

Boulimia nervosa: Volwassenen en ouderen: De aanbevolen dosis is 60 mg/dag. Langdurige werkzaamheid (meer dan 3 maanden) is niet aangetoond bij boulimia nervosa.

Alle indicaties: Volwassenen: De aanbevolen dosis kan worden verhoogd of verlaagd. Doses boven 80 mg/dag zijn niet systematisch geëvalueerd.

Fluoxetine kan als enkele of verdeelde dosis tijdens of tussen de maaltijden in worden toegediend.

Na het stoppen met de dosering blijven werkzame geneesmiddelsubstanties nog weken in het lichaam aanwezig. Hiermee dient men rekening te houden bij het starten of stoppen van de behandeling.

Kinderen en adolescenten van 8 jaar en ouder (matige tot ernstige zware depressieve episode):

Behandeling dient geïnitieerd en gemonitord te worden onder toezicht van een specialist. De aanvangsdosis is 10 mg per dag. Aanpassingen van de dosis dienen zorgvuldig, op individuele basis, te worden gedaan om de patiënt op de laagste werkzame dosis te houden.

Na één tot twee weken kan de dosis worden verhoogd tot 20 mg per dag. Klinische ervaring in een trial met dagelijkse doses van meer dan 20 mg is minimaal. Er zijn slechts beperkte gegevens over de behandeling na meer dan 9 weken.

Kinderen met een laag gewicht: In verband met hogere plasmaspiegels bij kinderen met een laag gewicht, kan het therapeutische effect worden bereikt met lagere doses (zie rubriek 5.2).

Pediatrie patiënten die op behandeling reageren, dienen de noodzaak van verdere behandeling na 6 maanden opnieuw te worden bekeken. Wanneer er binnen 9 weken geen klinische baat wordt behaald, dient de behandeling opnieuw te worden overwogen.

Ouderen: Men dient voorzichtig te zijn met het verhogen van de dosis en de maximale dagelijkse dosis mag over het algemeen niet hoger zijn dan 40 mg. De maximaal aanbevolen dosis is 60 mg/dag.

Voor patiënten met leverinsufficiëntie (zie rubriek 5.2) of voor patiënten bij wie gelijktijdige medicatie mogelijk interactie met fluoxetine kan veroorzaken (zie rubriek 4.5) dient een lagere of minder frequente dosis (bijv. 20 mg om de andere dag) te worden overwogen.

Ontwenningverschijnselen opgemerkt bij het stoppen met fluoxetine: Abrupt stoppen dient te worden vermeden. Bij het stoppen van de behandeling met fluoxetine dient de dosis gedurende een periode van ten minste één tot twee weken geleidelijk te worden afgebouwd om het risico van onthoudingsreacties te verminderen (zie rubriek 4.4 en rubriek 4.8). Wanneer zich na een verlaging van de dosis of bij stoppen van de behandeling ondraaglijke symptomen voordoen, kan het hervatten van de eerder voorgeschreven dosis worden overwogen. Vervolgens kan de arts het verlagen van de dosis voortzetten, maar in een geleidelijker tempo.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor fluoxetine of voor één van de hulpstoffen.

Monoamino-oxidaseremmers: Gevallen van ernstige en soms fatale reacties bij patiënten die een SSRI ontvingen in combinatie met een monoamino-oxidaseremmer (MAOI) en bij patiënten die onlangs zijn gestopt met een SSRI en zijn gestart met een MAOI zijn gerapporteerd. Behandeling met fluoxetine dient pas 2 weken na het stoppen met het gebruik van een irreversibele MAOI en de volgende dag na het stoppen met een reversibele MAOI-A te worden gestart.

Sommige gevallen vertoonden kenmerken die lijken op serotoninesyndroom (dat kan lijken op en worden gediagnosticeerd als maligne antipsychoticasyndroom). Patiënten die dergelijke reacties ondervinden, kunnen baat hebben bij cyproheptadine of dantroleen. Symptomen van een geneesmiddelinteractie met een MAOI zijn onder meer: hyperthermie, rigiditeit, myoklonie, autonome instabiliteit met mogelijk snelle schommelingen van de vitale functies, veranderingen in de mentale toestand waaronder verwardheid, prikkelbaarheid en extreme agitatie die zich verder ontwikkelt tot delirium en coma.

Daarom is fluoxetine gecontra-indiceerd in combinatie met een niet-selectieve MAOI. Om dezelfde reden dienen er na het stoppen van de behandeling met fluoxetine minstens 5 weken te verstrijken alvorens kan worden gestart met een MAOI. Wanneer fluoxetine langdurig en/of in een hoge dosering wordt voorgeschreven, dient een langere tussenpoos te worden overwogen.

De combinatie van fluoxetine met een reversibele MAOI (bijv. moclobemide) wordt afgeraden. Behandeling met fluoxetine kan echter de volgende dag na het stoppen van een reversibele MAOI worden gestart.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Kinderen en adolescenten onder de leeftijd van 18 jaar

Fluoxetine dient niet te worden gebruikt bij het behandelen van kinderen en adolescenten onder de leeftijd van 18 jaar. Suïcide-gerelateerd gedrag (poging tot suïcide en gedachten over suïcide) en vijandigheid (voornamelijk agressie, tegendraads gedrag en boosheid) werden in klinische trials vaker opgemerkt onder kinderen en adolescenten die werden behandeld met antidepressiva dan onder de met placebo behandelde patiënten. <Bioglan Fluoxetine Capsules> dienen alleen te worden gebruikt bij kinderen en adolescenten van 8-18 jaar voor het behandelen van matige tot ernstige zware depressieve episodes en ze dienen niet bij andere indicaties te worden gebruikt. Indien op basis van klinische behoeften desondanks een beslissing tot behandeling wordt genomen, dient de patiënt zorgvuldig te worden gemonitord op het verschijnen van suïcidale symptomen. Daarnaast ontbreken gegevens op lange termijn met betrekking tot de veiligheid bij kinderen en adolescenten betreffende groei, ontwikkeling en cognitieve en gedragsontwikkeling.

Bovendien zijn er slechts beperkte aanwijzingen beschikbaar met betrekking tot effecten op veiligheid bij kinderen en adolescenten op de lange termijn, inclusief effecten op groei, seksuele maturatie en cognitieve, emotionele en gedragsontwikkelingen. (zie rubriek 5.3)

In een 19 weken durende klinische trial werd verminderde groei in de lengte en gewichtstoename opgemerkt bij kinderen en adolescenten die werden behandeld met fluoxetine (zie rubriek 4.8). Het is niet vastgesteld of er een effect is op het bereiken van een normale volwassen lengte. De mogelijkheid van een vertraging in puberteit kan niet worden uitgesloten (zie rubriek 5.3 en 4.8). Groei en puberteitsontwikkeling (lengte, gewicht en TANNER-stadia) dienen daarom te worden gemonitord tijdens en na behandeling met fluoxetine. Wanneer een van beide is vertraagd, dient verwijzing naar een kinderarts te worden overwogen.

Tijdens pediatrische trials werden manies en hypomanie vaak gerapporteerd (zie rubriek 4.8). Daarom wordt regelmatig monitoren voor het optreden van manie/hypomanie aanbevolen. Men dient te stoppen met fluoxetine bij een patiënt die een manische fase ingaat.

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

Huiduitslag en allergische reacties: Huiduitslag, anafylactoïde gebeurtenissen en progressieve systemische gebeurtenissen, soms ernstig (waarbij de huid, nier, lever of long is betrokken), zijn gerapporteerd. Behandeling met fluoxetine dient te worden gestopt wanneer huiduitslag of andere allergische verschijnselen optreden waarvoor een alternatieve etiologie niet geïdentificeerd kan worden.

Voorzorgsmaatregelen

Convulsies: Convulsies zijn een mogelijk risico bij gebruik van antidepressiva. Daarom dient men, net als met andere antidepressiva, voorzichtig te zijn met het introduceren van fluoxetine bij patiënten die een voorgeschiedenis hebben van convulsies. De behandeling dient te worden gestopt bij elke patiënt die convulsies ontwikkelt of bij een toename van de convulsiefrequentie. Fluoxetine dient te worden vermeden bij patiënten met onstabiele convulsieve stoornissen/epilepsie, en patiënten met gecontroleerde epilepsie dienen zorgvuldig te worden gemonitord.

Manie: Men dient voorzichtig te zijn met het gebruik van antidepressiva bij patiënten met een voorgeschiedenis van manie/hypomanie. Zoals met alle antidepressiva, dient men te stoppen met fluoxetine bij een patiënt die een manische fase ingaat.

Lever-/nierfunctie: Fluoxetine wordt uitgebreid gemetaboliseerd door de lever en uitgescheiden door de nieren. Een lagere dosis, bijv. dosering om de andere dag, wordt aanbevolen bij patiënten met significante leverdisfunctie. Wanneer gedurende 2 maanden 20 mg/dag fluoxetine werd gegeven, vertoonden patiënten met ernstig nierfalen (GFS <10 ml/min) die dialyse nodig hebben geen verschil in plasmaspiegels van fluoxetine of norfluoxetine in vergelijking met controles met normale nierfunctie.

Hartziekte: Er werden geen conductie-afwijkingen die resulteerden in hartblok opgemerkt in het ECG van 312 patiënten die fluoxetine ontvingen in dubbelblinde klinische trials. Klinische ervaring met acute hartziekte is echter beperkt, men dient daarom voorzichtig te zijn.

Gewichtsverlies: Gewichtsverlies kan optreden bij patiënten die fluoxetine gebruiken maar het is gewoonlijk proportioneel ten opzichte van lichaamsgewicht op basislijn.

Diabetes: Bij patiënten met diabetes kan behandeling met een SSRI de glykemische controle veranderen. Tijdens de behandeling met fluoxetine heeft zich hypoglykemie voorgedaan en na het stoppen heeft zich hyperglykemie ontwikkeld. De dosering van insuline en/of orale hypoglycaemica moet mogelijk worden aangepast.

Suicide/suïcidale gedachten of klinische verergering: Depressie wordt in verband gebracht met een verhoogd risico van suïcidale gedachten, zelfverwonding en suïcide (suïcide-gerelateerde gebeurtenissen). Dit risico houdt aan tot een significante remissie optreedt. Daar een verbetering mogelijk niet gedurende de eerste paar of meer weken van de behandeling optreedt, dienen patiënten tot een dergelijke verbetering optreedt nauwlettend gemonitord te worden. Het is een algemene klinische ervaring dat het risico van suïcide in de beginfase van het herstel kan toenemen.

Andere psychiatrische aandoeningen waarvoor fluoxetine wordt voorgeschreven kunnen ook in verband worden gebracht met een verhoogd risico van suïcide-gerelateerde gebeurtenissen. Daarnaast kunnen deze aandoeningen co-morbide zijn met ernstige depressieve stoornis. Dezelfde voorzorgen die worden genomen bij het behandelen van patiënten met ernstige depressieve stoornis dienen daarom getroffen te worden bij het behandelen van patiënten met andere psychiatrische stoornissen.

Van patiënten met een voorgeschiedenis van suïcide-gerelateerde gebeurtenissen of patiënten die een significante mate van suïcidale ideatie vertonen voorafgaand aan de aanvang van de behandeling is bekend dat zij een groter risico lopen op suïcidale gedachten of suïcidepogingen en dienen zorgvuldig gemonitord te worden tijdens de behandeling. Een meta-analyse van placebo-gecontroleerde klinische trials met antidepressiva bij volwassen patiënten met psychiatrische stoornissen vertoonde een verhoogd risico op suïcidaal gedrag met antidepressiva in vergelijking met placebo bij patiënten jonger dan 25 jaar. Nauwlettende supervisie van patiënten en met name patiënten met een hoog risico dient samen te gaan met behandeling met geneesmiddelen, vooral in de beginfase van de behandeling en na dosisveranderingen. Patiënten (en zorgverleners van patiënten) dienen gewaarschuwd te worden voor de noodzaak van monitoren op ongeacht welke klinische verergering, suïcidaal gedrag of suïcide-gedachten en ongewone veranderingen in gedrag en dienen onmiddellijk medisch advies in te winnen wanneer deze symptomen zich voordoen.

Acatheisie/psychomotorische rusteloosheid: Het gebruik van fluoxetine is in verband gebracht met de ontwikkeling van acatheisie, gekenmerkt door een subjectief onaangename of verontrustende rusteloosheid en de behoefte te bewegen vaak vergezeld van een onvermogen stil te zitten of te staan. Dit doet zich meestal in de eerste paar weken van de behandeling voor. Bij patiënten die deze symptomen ontwikkelen, kan het verhogen van de dosis schadelijk zijn.

Ontwenningssverschijnselen opgemerkt bij het stoppen met de behandeling met SSRI's: Ontwenningssverschijnselen komen vaak voor na het stoppen met de behandeling, met name wanneer abrupt is gestopt (zie rubriek 4.8). In klinische trials deden zich bij ongeveer 60% van patiënten in zowel de fluoxetine- als placebogroepen bijwerkingen voor bij stoppen met de behandeling. Van deze bijwerkingen waren 17% in de fluoxetinegroep en 12% in de placebogroep ernstig van aard.

Het risico van ontwenningssverschijnselen kan afhankelijk zijn van een aantal factoren inclusief de duur en dosis van de behandeling en de snelheid van dosisverlaging. Duizeligheid, sensorische stoornissen (inclusief paresthesie), slaapproblemen (inclusief insomnie en intense dromen), asthenie, agitatie of angst, misselijkheid en/of

braken, tremor en hoofdpijn zijn de meest gerapporteerde reacties. Over het algemeen zijn deze symptomen mild tot matig, bij sommige patiënten kunnen zij echter ernstig in intensiteit zijn. Zij doen zich gewoonlijk binnen de eerste paar dagen na het stoppen van de behandeling voor. Over het algemeen zijn deze symptomen zelfbeperkend en verdwijnen ze gewoonlijk binnen 2 weken, hoewel zij bij sommige personen langdurig zijn (2-3 maanden of langer). Daarom wordt geadviseerd om, wanneer de behandeling wordt beëindigd, fluoxetine geleidelijk te verlagen gedurende een periode van ten minste één tot twee weken, in overeenstemming met de behoeften van de patiënt (zie "Ontwenningverschijnselen opgemerkt bij het stoppen met fluoxetine", rubriek 4.2).

Hemorragie: Er zijn meldingen geweest van cutane bloedingafwijkingen, zoals ecchymose en purpura, met SSRI's. Ecchymose is gerapporteerd als een infrequente gebeurtenis tijdens behandeling met fluoxetine. Andere hemorragische manifestaties (bijv. gynaecologische hemorragieën, gastro-intestinale bloedingen en andere cutane of slijmvliesbloedingen) zijn zelden gerapporteerd. Men dient voorzichtig te zijn bij patiënten die SSRI's gebruiken, vooral bij gelijktijdig gebruik met orale anticoagulantia, geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze de bloedplaatjesfunctie beïnvloeden (bijv. atypische antipsychotica zoals clozapine, fenothiazinen, de meeste TCA's, aspirine, NSAID's) of andere geneesmiddelen die het risico van bloeding kunnen verhogen, evenals bij patiënten met een voorgeschiedenis van bloedingsstoornissen.

Elektroconvulsiotherapie (ECT): In zeldzame gevallen is melding gemaakt van langdurige aanvallen bij patiënten op fluoxetine die ECT-behandeling ontvingen; men dient daarom voorzichtig te zijn.

Sint-janskruid: Een verhoging van serotonerge effecten, zoals serotoninesyndroom, kan optreden bij gelijktijdig gebruik van selectieve serotonineheropnameremmers en kruidenpreparaten die sint-janskruid (*Hypericum perforatum*) bevatten.

In zeldzame gevallen zijn de ontwikkeling van serotoninesyndroom of van maligne antipsychoticasyndroom-achtige gebeurtenissen gemeld in verband met de behandeling met fluoxetine, vooral wanneer het werd gegeven in combinatie met andere serotonergica (onder andere L-tryptofaan) en/of neuroleptica. Daar deze syndromen kunnen resulteren in mogelijk levensbedreigende omstandigheden, dient de behandeling met fluoxetine gestopt te worden wanneer dergelijke gebeurtenissen (gekenmerkt door clusters van symptomen, zoals hyperthermie, rigiditeit, myoklonie, autonome instabiliteit met mogelijk snelle schommelingen in de vitale functies, veranderingen in de mentale toestand waaronder verwardheid, prikkelbaarheid, extreme agitatie die zich verder ontwikkelt tot delirium en coma) zich voordoen en dient ondersteunende symptomatische behandeling gestart te worden.

Dit geneesmiddel bevat lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke problemen zoals galactose-intolerantie, de Lapp-lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Onderzoek naar interacties is alleen bij volwassenen uitgevoerd

Halfwaardetijd: Men dient rekening te houden met de lange eliminatiehalfwaardetijden van zowel fluoxetine als norfluoxetine (zie rubriek 5.2) wanneer farmacodynamische of farmacokinetische geneesmiddelinteracties worden overwogen (bijv. bij het overschakelen van fluoxetine op andere antidepressiva).

Monoamino-oxidaseremmers: (zie rubriek 4.3).

Combinaties die worden ontraden: MAOI-A (zie rubriek 4.3)

Combinaties waarvoor men voorzorgsmaatregelen voor gebruik moet treffen: MAOI-B (selegiline): risico van serotoninesyndroom. Klinische controle wordt aangeraden.

Fenytoïne: Veranderingen in bloedspiegels zijn opgemerkt in combinatie met fluoxetine. In sommige gevallen hebben zich toxiciteitsmanifestaties voorgedaan. Men dient het gebruik van conservatieve titratieschema's van het gelijktijdig gebruikte geneesmiddel te overwegen en de klinische status te observeren.

Serotonerge geneesmiddelen: Gelijktijdige toediening met serotonerge geneesmiddelen (bijv. tramadol, triptanen) kan het risico van serotoninesyndroom vergroten. Het gebruik met triptanen brengt het extra risico met zich mee van coronaire vaatconstrictie en hypertensie.

Lithium en tryptofaan: Er zijn meldingen geweest van serotoninesyndroom bij het geven van SSRI's met lithium of tryptofaan en daarom dient men voorzichtig te zijn bij gelijktijdig gebruik van fluoxetine met deze geneesmiddelen. Wanneer fluoxetine wordt gebruikt in combinatie met lithium is nauwkeuriger en frequentere klinische controle vereist.

CYP2D6-iso-enzym: Omdat het metabolisme van fluoxetine (zoals tricyclische antidepressiva en andere selectieve serotonine-antidepressiva) verband houdt met het hepatische cytochroom CYP2D6-enzymstelsel, kan gelijktijdige behandeling met geneesmiddelen die ook worden gemetaboliseerd door dit enzymstelsel leiden tot geneesmiddelinteracties. Gelijktijdige behandeling met geneesmiddelen die voornamelijk worden gemetaboliseerd door dit iso-enzym en die een smalle therapeutische index (zoals flecaïnide, encaïnide, carbamazepine en tricyclische antidepressiva) hebben, dient geïnitieerd op of aangepast aan het lage einde van hun dosisbereik te worden. Dit zal ook van toepassing zijn wanneer fluoxetine in de afgelopen 5 weken is genomen.

Orale anticoagulantia: Veranderde anticoagulans-effecten (laboratoriumwaarden en/of klinische verschijnselen en symptomen), zonder consistent patroon maar met toegenomen bloeding, zijn soms gemeld bij gelijktijdige toediening van fluoxetine

met orale anticoagulantia. Patiënten die warfarinetherapie ontvangen dienen zorgvuldige coagulatiecontrole te krijgen wanneer fluoxetine wordt geïnitieerd of gestopt (zie rubriek 4.4).

Elektroconvulsiotherapie (ECT): In zeldzame gevallen is melding gemaakt van langdurige aanvallen bij patiënten op fluoxetine die ECT-behandeling ontvingen; men dient daarom voorzichtig te zijn.

Alcohol: Bij formele tests werden de bloedalcoholspiegels niet verhoogd of de effecten van alcohol niet versterkt door fluoxetine. De combinatie van de SSRI-behandeling en alcohol wordt echter afgeraden.

Sint-janskruid: In overeenstemming met andere SSRI's, kunnen zich farmacodynamische interacties tussen fluoxetine en het kruidenmiddel sint-janskruid (*Hypericum perforatum*) voordoen, hetgeen kan resulteren in een toename van bijwerkingen.

4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap: Epidemiologische gegevens wijzen erop dat het gebruik van SSRI's tijdens de zwangerschap, vooral laat in de zwangerschap, het risico op persistente 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. Hoewel Fluoxetine kan worden gebruikt tijdens de zwangerschap, dient men voorzichtig te zijn, vooral tijdens de late zwangerschap of vlak voor het begin van de bevalling, daar de volgende effecten zijn gemeld bij neonaten: prikkelbaarheid, tremor, hypotonie, aanhoudend huilen, problemen met zuigen of bij het slapen. Deze symptomen kunnen wijzen op serotonerge effecten of een ontwenningssyndroom. Het tijdstip waarop ze optreden en de duur van deze symptomen kunnen verband houden met de lange halfwaardetijd van fluoxetine (4-6 dagen) en van de actieve metabooliet ervan, 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 defecten in de algemene populatie van ongeveer 1/100..

Borstvoeding: Het is bekend dat fluoxetine en zijn metabooliet, norfluoxetine, worden uitgescheiden in de moedermelk. Er zijn bijwerkingen gemeld bij baby's die borstvoeding kregen. Wanneer men de behandeling met fluoxetine noodzakelijk vindt, dient men te overwegen te stoppen met het geven van borstvoeding; wanneer men echter doorgaat met het geven van borstvoeding, dient de laagst mogelijke effectieve dosis te worden voorgeschreven.

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

Hoewel van fluoxetine is aangetoond dat het geen invloed heeft op de psychomotorische prestatie van gezonde vrijwilligers, kan elk psychoactief geneesmiddel het beoordelingsvermogen of vaardigheden beïnvloeden. Men dient patiënten te adviseren het besturen van een auto of bedienen van gevaarlijke machines te vermijden tot zij redelijk zeker zijn dat hun prestatie niet wordt beïnvloed.

4.8 Bijwerkingen

Bijwerkingen kunnen in intensiteit en frequentie afnemen bij voortgezette behandeling en leiden over het algemeen niet tot het stoppen met de behandeling.

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

Lichaam als geheel: Overgevoeligheid (bijv. pruritus, huiduitslag, urticaria, anafylactoïde reactie, vasculitis, serumziekte-achtige reactie, angio-oedeem) (zie rubriek 4.3 en rubriek 4.4), koude rillingen, serotoninesyndroom, fotosensibiliteit en, zeer zelden, toxische epidermale necrolyse (syndroom van Lyell).

Spijverteringssysteem: Gastro-intestinale stoornissen (bijv. diarree, misselijkheid, braken, dyspepsie, dysfagie, smaakverandering), droge mond. Abnormale leverfunctietesten zijn zelden gerapporteerd. Zeer zeldzame gevallen van idiosyncratische hepatitis.

Zenuwstelsel: Hoofdpijn, slaapafwijkingen (bijv. abnormale dromen, insomnie), duizeligheid, anorexia, vermoeidheid (bijv. somnolentie, slaperigheid), euforie, tijdelijke abnormale beweging (bijv. krampachtige beweging, ataxie, tremor, myoklonie), aanvallen en zelden psychomotorische rusteloosheid/acathisie (zie rubriek 4.4). Hallucinaties, manische reactie, verwardheid, agitatie, angst en bijbehorende symptomen (bijv. nervositeit), verzwakte concentratie en denkproces (bijv. depersonalisatie), paniekaanvallen, suïcidale gedachten en suïcidaal gedrag* (deze symptomen kunnen het gevolg zijn van de onderliggende ziekte) en zeer zelden serotoninesyndroom.

Gezamenlijk van suïcidale ideatie en suïcidale gedragingen zijn gemeld tijdens behandeling met fluoxetine of kort na het stoppen met de behandeling (zie rubriek 4.4).

Urogenitaal systeem: Urineretentie, urinefrequentie.

Reproductiestoornissen: Seksuele disfunctie (vertraagde of afwezige ejaculatie, anorgasmie), priapisme, galactorroe.

Diversen: Alopecia, geeuwen, afwijkingen in het gezichtsvermogen (bijv. wazig zien, mydriase), zweten, vasodilatatie, artralgie, myalgie, posturale hypotensie, ecchymose. Andere hemorragische manifestaties (bijv. gynaecologische hemorrhagieën, gastro-intestinale bloedingen en andere cutane of slijmvliesbloedingen) zijn zelden gerapporteerd (zie rubriek 4.4).

Hyponatriëmie: Hyponatriëmie (inclusief serumnatrium lager dan 110 mmol/l) is zelden gerapporteerd en scheen reversibel te zijn wanneer gestopt werd met fluoxetine. Sommige gevallen waren mogelijk het gevolg van het syndroom van onjuiste antidiuretische hormoonafscheiding. De meerderheid van de rapporten werd in verband gebracht met oudere patiënten en patiënten die diuretica namen of op andere wijze volume-verminderd werden.

Ademhalingsstelsel: Faryngitis, dyspneu. Longaandoeningen (inclusief ontstekingsprocessen van variërende histopathologie en/of fibrose) zijn zelden gemeld. Dyspneu kan het enige voorgaande symptoom zijn.

Botfracturen: 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.

Ontwenningverschijnselen opgemerkt bij het stoppen met behandelingen met fluoxetine: Stoppen met fluoxetine leidt vaak tot ontwenningverschijnselen. Duizeligheid, sensorische stoornissen (inclusief paresthesie), slaapstoornissen (inclusief insomnie en intense dromen), asthenie, agitatie of angst, misselijkheid en/of braken, tremor en hoofdpijn zijn de meest gerapporteerde reacties. Deze gebeurtenissen zijn over het algemeen mild tot matig en zijn zelfbeperkend, bij sommige patiënten kunnen zij echter ernstig en/of langdurig zijn (zie rubriek 4.4). Het is daarom raadzaam dat wanneer behandeling met fluoxetine niet meer nodig is, geleidelijke beëindiging door middel van dosisafbouw dient te worden uitgevoerd (zie rubriek 4.2 en rubriek 4.4).

Kinderen en adolescenten (zie rubriek 4.4): Bij pediatrie klinische trials werden suicide-gerelateerd gedrag (suïcidepoging en gedachten aan suïcide) en vijandigheid vaker opgemerkt onder kinderen en adolescenten die werden behandeld met antidepressiva in vergelijking met patiënten die werden behandeld met placebo.

De veiligheid van fluoxetine is niet systematisch beoordeeld op chronische behandelingen van meer dan 19 weken.

Bij pediatrie klinische trials werden manische reacties, inclusief manie en hypomanie gerapporteerd (2,6% met fluoxetine behandelde patiënten versus 0% bij placebocontroles), die in de meerderheid van de gevallen leidden tot stoppen. Deze patiënten hadden geen eerdere episodes van hypomanie/manie.

Na een behandeling van 19 weken namen pediatrie proefpersonen die werden behandeld met fluoxetine in een klinische trial gemiddeld 1,1 cm minder in lengte toe (P=0,004) en 1,1 kg minder in gewicht (P=0,008) dan proefpersonen die werden behandeld met placebo. Geïsoleerde gevallen van groeiretardatie zijn ook gerapporteerd uit klinisch gebruik.

Geïsoleerde gevallen van bijwerkingen die mogelijk wezen op vertraagde seksuele maturatie of seksuele disfunctie zijn gerapporteerd uit pediatrisch klinisch gebruik (zie ook rubriek 5.3).

Bij pediatrische klinische trials, werd behandeling met fluoxetine in verband gebracht met een vermindering van alkalische fosfaatspiegels.

4.9 Overdosering

Gevalen van overdosering van alleen fluoxetine hebben gewoonlijk een mild verloop. De symptomen van overdosering zijn misselijkheid, braken, aanvallen, cardiovasculaire disfunctie variërend van asymptomatische aritmie tot hartstilstand, longdisfunctie en tekenen van veranderde CZS-toestand variërend van excitatie tot coma. Meldingen van overlijden in verband met overdosering van alleen fluoxetine zijn uitzonderlijk zeldzaam. Observatie van hart en vitale functies wordt geadviseerd, samen met algemene symptomatische en ondersteunende maatregelen. Er is geen specifiek antidotum bekend.

Geforceerde diurese, dialyse, hemoperfusie en wisseltransfusie zullen waarschijnlijk geen nut hebben. Het gebruik van geactiveerde kool, die met sorbitol kan worden gebruikt, kan even effectief of effectiever zijn dan braken of lavage. De mogelijkheid van overdosering met meerdere geneesmiddelen dient overwogen te worden. Patiënten moeten mogelijk gedurende lange tijd worden geobserveerd wanneer zij ook gelijktijdig excessieve hoeveelheden tricyclische antidepressiva gebruiken of onlangs hebben gebruikt met fluoxetine.

5 FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI's)

ATC-code: N06AB03

Fluoxetine is een selectieve remmer van serotonineheropname en dit is waarschijnlijk de verklaring voor het werkingsmechanisme. Fluoxetine heeft praktisch geen affiniteit met andere receptoren zoals α_1 -, α_2 - en β -adrenerge; serotonerge; dopaminerge; histaminerge₁; muscarine-; en GABA-receptoren.

Zware depressieve episodes: Er zijn klinische trials met patiënten met zware depressieve episodes uitgevoerd versus placebo en actieve controles. Van fluoxetine is aangetoond dat het aanzienlijk effectiever is dan placebo, als gemeten met de Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D). In deze onderzoeken produceerde fluoxetine een aanzienlijk hoger responspercentage (gedefinieerd door een verlaging van 50% in de HAM-D-score) en remissie, in vergelijking met placebo.

Dosisrespons: In de onderzoeken met vaste dosis bij patiënten met zware depressie is er een vlakke dosisresponscurve, wat geen suggestie oplevert van een voordeel in

termen van werkzaamheid voor het gebruik van hogere dan aanbevolen doses. Het is echter klinische ervaring dat optitratie voor sommige patiënten gunstig zou kunnen zijn.

Obsessieve-compulsieve stoornis: In korte trials (minder dan 24 weken) werd aangetoond dat fluoxetine aanzienlijk effectiever was dan placebo. Er was een therapeutisch effect bij 20 mg/dag, maar hogere doses (40 of 60 mg/dag) vertoonden een hoger responspercentage. Tijdens langlopende onderzoeken (drie korte onderzoekenverlengfase en een relapspreventie-onderzoek) is de werkzaamheid niet aangetoond.

Boulimia nervosa: In korte trials (minder dan 16 weken), bij poliklinische patiënten die voldoen aan DSM-III-R-criteria voor boulimia nervosa, bleek fluoxetine 60 mg/dag aanzienlijk werkzamer te zijn dan placebo voor het verminderen van vraatzucht en purgeergedrag. Voor werkzaamheid op de lange termijn kan geen conclusie worden getrokken.

Er zijn twee placebo-gecontroleerde onderzoeken uitgevoerd bij patiënten die voldoen aan de diagnostische criteria conform DSM-IV van Pre-Menstrual Dysphoric Disorder (PMDD). Er werden patiënten toegelaten wanneer zij dusdanig ernstige symptomen hadden dat hun beroepsmatig functioneren en relaties met anderen ernstig was verstoord. Patiënten die orale anticonceptie gebruikten, werden uitgesloten. In het eerste onderzoek van continue dagelijkse dosering van 20 mg gedurende 6 cycli, werd verbetering opgemerkt in de primaire werkzaamheidsparameter (prikkelbaarheid, angst en dysforie). In het tweede onderzoek met intermitterende luteale fase dosering (20 mg per dag gedurende 14 dagen) gedurende 3 cycli, werd verbetering opgemerkt in de primaire werkzaamheidsparameter (Daily Record of Severity of Problems score). Definitieve conclusies met betrekking tot werkzaamheid en behandelingsduur kunnen echter niet uit deze onderzoeken worden getrokken.

Zware depressieve episodes (kinderen en adolescenten): Er zijn klinische trials uitgevoerd bij kinderen en adolescenten van 8 jaar en hoger versus placebo. Van fluoxetine in een dosis van 20 mg is in twee kortlopende kernonderzoeken aangetoond dat het aanzienlijk werkzamer is dan placebo, als gemeten door middel van de totale scores van de reductie van de Herziene Depressiebeoordelingsschaal bij kinderen (CDRS-R) en Klinische globale impressie van verbeteringsscores (CGI-I). In beide onderzoeken voldeden patiënten aan criteria voor matige tot ernstige MDD (DSM-III of DSM IV) tijdens drie verschillende evaluaties door praktiserende kinderpsychiaters. De werkzaamheid bij de fluoxetinetrials kan afhankelijk zijn van de inclusie van een selectieve patiëntenpopulatie (een die niet spontaan is hersteld binnen een periode van 3-5 weken en van wie de depressie aanhield in tegenwoordigheid van aanzienlijke aandacht. Er zijn slechts beperkte gegevens over de veiligheid en werkzaamheid na meer dan 9 weken. Over het algemeen was de werkzaamheid van fluoxetine matig. Responspercentages (het primaire eindpunt, gedefinieerd als 30% daling van de CDRS-R-score) hebben een statistisch aanzienlijk verschil aangetoond in één van de twee kernonderzoeken (58% voor fluoxetine versus 32% voor placebo, $P=0,013$; en 65% voor fluoxetine versus 54% voor placebo, $P=0,093$). In deze twee onderzoeken waren de gemiddelde absolute veranderingen in CDRS-R vanaf basislijn 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 eigenschappen

Absorptie: Fluoxetine wordt na orale toediening goed geabsorbeerd uit het maagdarmlkanaal. De biologische beschikbaarheid wordt niet beïnvloed door het nemen van voedsel.

Distributie: Fluoxetine wordt extensief gebonden aan plasmaproteïnen (ongeveer 95%) en het wordt over een groot gebied gedistribueerd (distributievolume: 20-40 l/kg). Steady-state plasmaconcentraties worden bereikt na dosering gedurende een aantal weken. Steady-state concentraties na langdurige dosering komen overeen met concentraties die na 4 tot 5 weken worden gezien.

Metabolisme: Fluoxetine heeft een niet-lineair farmacokinetisch profiel met first-pass levereffect. De maximale plasmaconcentratie wordt over het algemeen 6 tot 8 uur na toediening bereikt. Fluoxetine wordt uitgebreid gemetaboliseerd door het polymorfe enzym CYP2D6. Fluoxetine wordt primair door de lever gemetaboliseerd in de werkzame metaboliet norfluoxetine (desmethylfluoxetine) door middel van demethylering.

Eliminatie: De eliminatiehalfwaardetijd van fluoxetine is 4 tot 6 dagen en voor norfluoxetine 4 tot 16 dagen. Deze lange halfwaardetijden zijn verantwoordelijk voor persistentie van het geneesmiddel gedurende 5-6 weken na het stoppen. Excretie is voornamelijk (ongeveer 60%) via de nier. Fluoxetine wordt uitgescheiden in moedermelk.

Populaties die risico lopen

Ouderen: In vergelijking met jongere proefpersonen worden kinetische parameters niet veranderd bij gezonde ouderen.

Kinderen en adolescenten: De gemiddelde fluoxetineconcentratie bij kinderen is ongeveer 2 maal zo hoog als die is opgemerkt bij adolescenten en de gemiddelde norfluoxetineconcentratie 1,5 maal hoger. Steady-state plasmaconcentraties zijn afhankelijk van lichaamsgewicht en zijn hoger bij kinderen met en laag gewicht (zie rubriek 4.2). Zoals bij volwassenen accumuleerden fluoxetine en norfluoxetine uitgebreid na multiële orale dosering: steady-state concentraties werden bereikt binnen 3-4 weken dagelijkse dosering.

Leverinsufficiëntie: In geval van leverinsufficiëntie (alcoholcirrose) worden de halfwaardetijden van fluoxetine en norfluoxetine verlengd tot respectievelijk 7 en 12 dagen. Men dient een lagere of minder frequente dosis te overwegen.

Nierinsufficiëntie: Na toediening van een enkele dosis fluoxetine bij patiënten met milde, matige of volledige (anurie) nierinsufficiëntie zijn kinetische parameters niet veranderd in vergelijking met gezonde vrijwilligers. Na herhaalde toediening kan echter een verhoging van steady-stateplateau van plasmaconcentraties worden opgemerkt.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Er zijn uit *in-vitro*-onderzoeken of dierproeven geen aanwijzingen voor carcinogeniciteit, mutageniciteit of aantasting van de vruchtbaarheid.

Bij een toxicologisch onderzoek bij onvolwassen CD-ratten resulteerde toediening van 30 mg/kg/dag fluoxetinehydrochloride op postnatale dagen 21 tot 90 in irreversibele testiculaire degeneratie en necrose, epididymale epitheliale vacuolatie, onvolgroeidheid en inactiviteit van het vrouwelijke voortplantingskanaal en verminderde vruchtbaarheid. Vertragingen in seksuele maturatie traden op bij mannetjes (10 en 30 mg/kg/dag) en vrouwtjes (30 mg/kg/dag). De significantie van deze bevindingen bij de mens is niet bekend. Ratten die 30 mg/kg kregen toegediend hadden ook verminderde femurlengtes in vergelijking met controles en skeletspierdegeneratie, necrose en regeneratie. Bij 10 mg/kg/dag waren bereikte plasmaspiegels in dieren ongeveer 0,8 tot 8,8-voudig (fluoxetine) en 3,6 tot 23,2-voudig (norfluoxetine), gewoonlijk opgemerkt bij pediatrie patiënten. Bij 3 mg/kg/dag waren bereikte plasmaspiegels in dieren ongeveer 0,04 tot 0,05-voudig (fluoxetine) en 0,3 tot 2,1-voudig (norfluoxetine), gewoonlijk opgemerkt bij pediatrie patiënten.

Een onderzoek onder jonge muizen heeft aangegeven dat remming van de serotoninetransporter de groei van botvorming voorkomt. Deze bevindingen lijken te worden gesteund door klinische bevindingen. De reversibiliteit van dit effect is niet vastgesteld.

Een ander onderzoek naar jonge muizen (behandeld op postnatale dagen 4 tot 21) heeft aangetoond dat remming van de serotoninetransporter langdurige effecten had op het gedrag van de muizen. Er is geen informatie over of het effect reversibel was. De klinische relevantie van deze bevinding is niet vastgesteld.

6 FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Lactosemonohydraat

Microkristallijne cellulose

Crospovidon

Magnesiumstearaat

Drukinkt – Opacode S-1-27794:

Schellak E904

IJzeroxidezwart E172

Propyleenglycol E1520

Capsulehuls:

Lichaam:

Indigokarmijn	E132
IJzeroxidegeel	E172
IJzeroxidezwart	E172
Titaandioxide	E171
Gelatine	

Dop:

IJzeroxidezwart	E172
Indigokarmijn	E132
IJzeroxidegeel	E172
Titaandioxide	E171
Gelatine	

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing

6.3 Houdbaarheid

4 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30°C

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Fluoxetinecapsules worden verpakt in:

Al/PVC/PVDC blisterverpakking in een kartonnen doos. Een doos kan 10, 14, 20, 28, 30, 50, 60, 100, 200, 250, 500 of 1000 capsules bevatten. Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

**7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE
HANDEL BRENGEN**

Niche Generics Limited,
1, The Cam Centre,
Wilbury Way,
Hitchin,
Hertfordshire SG4 0TW,
United Kingdom.

**8 NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE
HANDEL BRENGEN**

RVG23896

**9 DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE
VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening: 11 oktober 1999

Datum hernieuwing van de vergunning: 8 september 2009

10 DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste volledige herziening; 21 december 2010.