



1.3.1.1 SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

1. NAAM VAN HET PRODUCT

Fluoxetine Apotex 20 mg, capsules

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Iedere capsule bevat 22,4 mg fluoxetinehydrochloride overeenkomend met 20 mg fluoxetine.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Capsule.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1. Therapeutische indicaties

Episodes van depressie in engere zin, in het bijzonder die met vitale kenmerken.
Boulimia nervosa.

4.2. Dosering en wijze van toediening

Depressie

Onderzoek heeft aangetoond dat 20 mg per dag bij de meeste patiënten voldoende is om een bevredigende respons te bewerkstelligen. Aangeraden wordt doses boven 20 mg per dag in een twee maal daagse dosering toe te dienen. Eventueel kan de dosis geleidelijk verhoogd worden tot maximaal 60 mg/dag. Verhoging van de dosis dient pas overwogen te worden indien na verscheidene weken geen verbetering is waargenomen.

Fluoxetine kan zowel tijdens, als onafhankelijk van de maaltijd worden ingenomen.

Er is geen substantieel bewijs beschikbaar ter beantwoording van de vraag hoe lang een patiënt behandeld met fluoxetine doorbehandeld dient te worden. Deskundigen zijn het er over eens dat een acute episode van depressie een onderhoudsbehandeling vereist van enkele maanden of langer.

Boulimia nervosa

Klinisch onderzoek heeft aangetoond dat 60 mg per dag een statistisch significant grotere afname in boulimische perioden induceerde in vergelijking met 20 mg per dag of placebo. Derhalve wordt een éénmaal daagse dosering van 60 mg (tevens de maximale dosering) aangeraden.

Dosering bij de oudere patiënt

Met betrekking tot de invloed van de leeftijd op de effectiviteit en veiligheid van fluoxetine zijn nog onvoldoende gegevens bekend. Om deze reden dient men bij ouderen uiterste voorzichtigheid bij het verhogen van de dosis te betrachten.

Dosering bij nier- en/of leverfunctiestoornissen

Door de metabolisatie van fluoxetine in de lever en de uitscheiding van de metabolieten via de nieren is zorgvuldigheid geboden bij gebruik bij patiënten met nierfunctiestoornissen. In cirrhotische patiënten bleek de halfwaardetijd te zijn toegenomen tot 7,6 dagen in vergelijking met de 2 tot 3 dagen waargenomen bij patiënten zonder leverdysfunctie. De halfwaardetijd voor norfluoxetine was eveneens toegenomen tot 12 dagen in vergelijking tot de 7 tot 9 dagen bij normale patiënten. Indien fluoxetine langdurig wordt gebruikt kan cumulatie van fluoxetine of van zijn metabolieten optreden in patiënten met een ernstige nierinsufficiëntie. Fluoxetine dient derhalve niet aan deze patiënten te worden toegediend (zie ook 'Contra-indicaties'). Bij een matig verminderde nierfunctie



(glomerulaire filtratiesnelheid 10-50 ml/min) wordt een lagere dosis aanbevolen (bv. om de dag doseren).

4.3. Contra-indicaties

Fluoxetine is gecontraïndiceerd bij patiënten die overgevoeligheid voor fluoxetine of één van de hulpstoffen hebben vertoond alsmede bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (glomerulaire filtratiesnelheid < 10 ml/min) omdat accumulatie kan optreden bij deze patiënten tijdens langdurig gebruik.

Fluoxetine is tevens gecontraïndiceerd bij gebruik van MAO-remmers en tot twee weken na het gebruik van irreversibele MAO-remmers, alsmede in een periode van vijf weken voorafgaand aan therapie met MAO-remmers.

4.4. Speciale waarschuwingen en bijzondere voorzorgen bij gebruik

Gebruik bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar

Fluoxetine dient niet te worden gebruikt bij de behandeling van 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. 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 ontbreken lange-termijn veiligheidsgegevens bij kinderen en adolescenten over groei, maturatie en cognitieve en gedragsontwikkeling.

Suïcide/suïcidale gedachten of verergering van de aandoening

Depressie wordt geassocieerd met een verhoogd risico op suïcidale gedachten, zelfverwonding en suicide (aan suicide 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 suicide 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 suicide gerelateerde gebeurtenissen. Bovendien kunnen deze condities comorbide zijn met periodes 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 suicide 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 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 de 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.



In verband met mogelijk suïcidaal gedrag wordt aangeraden de kleinste mogelijke hoeveelheid capsules fluoxetine voor te schrijven, dit om het risico van eventuele overdosering te voorkomen. De mogelijkheid tot het doen van een suïcide poging is inherent aan het ziektebeeld depressie en kan blijven bestaan tot belangrijke verbetering is opgetreden. Daarom is het belangrijk dat alle patiënten nauwkeurig gevolgd worden.

Bij een klein deel (0.2%) van de tijdens klinisch onderzoek behandelde patiënten wordt melding gemaakt van convulsies tijdens fluoxetine gebruik. Zorgvuldigheid dient derhalve te worden betracht bij patiënten die bekend zijn met epileptiforme manifestaties.

In verband met de lange halfwaardetijd van fluoxetine en zijn metabolieten zullen veranderingen in de dosis pas na verscheidene weken duidelijk worden in de plasmaspiegels. Aangezien fluoxetine grotendeels in de lever wordt gemetaboliseerd en de metabolieten renaal worden uitgescheiden, dient zorgvuldigheid te worden betracht bij patiënten met gestoorde nier- en/of leverfunctie (zie onder 'Dosering en wijze van toediening').

Patiënten met overgewicht vertonen tijdens de behandeling met fluoxetine in het algemeen gewichtsafname. Patiënten met een normaal lichaamsgewicht vertonen in het algemeen geen of slechts geringe gewichtsafname. Bij patiënten met anorexie verdient het aanbeveling om tijdens de behandeling met fluoxetine het lichaamsgewicht geregeld te controleren.

Enkele gevallen van hyponatriëmie zijn gerapporteerd. Het proces bleek reversibel te zijn. Hoewel complex en met een variatie aan etiologie was in sommige gevallen sprake van het SIADH syndroom (syndroom of inappropriate antidiuretic hormone secretion). De meerderheid van deze gevallen deed zich voor in oudere patiënten en in patiënten behandeld met diuretica, dan wel op een andere manier volume gedepleteerd.

De arts moet bijzonder bedacht zijn op het optreden van het zogenaamde serotoninesyndroom (meestal in combinatie met een MAO-remmer) waarin centraal lijken te staan: wisselend bewustzijn, onrust, myoclonus, hyperreflexie, transpireren, rillen en tremor. Deze aandoening kan levensbedreigend zijn. Stoppen van de medicatie en algemene ondersteunende maatregelen zijn in dit geval aangewezen.

4.5. Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Tijdens toediening van secobarbital, warfarine, chloorthiazide of tolbutamide aan vrijwilligers die ook fluoxetine toegediend kregen, werden geen interacties waargenomen. Aangezien dit resultaat werd verkregen met een zeer gering aantal proefpersonen is de waarde van deze informatie beperkt. Ernstige, soms fatale reacties (o.a. hyperthermie, rigiditeit, myoclonieën, instabiliteit van het autonoom zenuwstelsel met mogelijke snelle fluctuaties van de vitale kenmerken en veranderingen in de mentale status inclusief extreme agitatie zich ontwikkelend tot delirium en coma) zijn gemeld bij patiënten die fluoxetine in combinatie met MAO-remmers gebruikten en bij patiënten die overschakelden op MAO-remmers kort na staken van fluoxetine therapie. Sommige gevallen vertoonden het serotonine-syndroom.

Gezien de lange halfwaardetijd van fluoxetine en zijn metaboliet dient tenminste 5 weken na staken van de fluoxetine therapie geen behandeling met MAO-remmers gestart te worden. Na staken van therapie met irreversibele MAO-remmers dient minimaal 2 weken te worden gewacht voordat fluoxetine kan worden toegediend (zie ook 'Contra-indicaties').

Uit een beperkt aantal meldingen blijkt dat oraal toegediend cyproheptadine of intraveneus dantroleen van nut kunnen zijn indien abusievelijk deze contra-indicatie over het hoofd wordt gezien en eerder beschreven reacties optreden.

De halfwaardetijd van gelijktijdig met fluoxetine toegediend diazepam kan verlengd zijn bij sommige patiënten.

Gezien de hoge plasma-eiwitbinding van fluoxetine kan competitie optreden voor wat betreft eiwitbinding met andere sterk aan eiwit bindende medicamenten (bijvoorbeeld digitoxine).

Er zijn onvoldoende gegevens bekend over eventuele combinatie-therapie van fluoxetine en andere op het centraal zenuwstelsel actieve medicamenten.



Aangezien verdubbeling van eerder stabiele plasmaconcentraties van andere antidepressiva zijn waargenomen bij gelijktijdig gebruik van fluoxetine, dient derhalve voorzichtigheid te worden betracht bij gelijktijdige toediening van fluoxetine en dergelijke medicamenten.

Bij vijf patiënten die gelijktijdig met fluoxetine en met tryptofaan werden behandeld zijn klachten zoals agitatie, rusteloosheid en buikpijn gemeld.

Zowel verhoogde als verlaagde lithiumspiegels zijn gerapporteerd bij gelijktijdig gebruik van lithium en fluoxetine en daarom dient in dat geval de lithium-concentratie in het bloed te worden gevolgd.

Daar er geen klinische gegevens voorhanden zijn betreffende de combinatie van electroconvulsieve therapie en fluoxetine wordt deze combinatie afgeraden.

Bij diabetici bestaat de mogelijkheid dat fluoxetine de glykemische controle verandert. Hypoglykemie is gerapporteerd gedurende de fluoxetine-therapie terwijl hyperglykemie is opgetreden na stopzetten van de therapie. Het verdient daarom aanbeveling om, zoals ook het geval is bij gelijktijdige behandeling met andere medicamenteuze therapieën bij diabetici, de dosering van insuline en/of orale antidiabetica te controleren en zonodig aan te passen bij het begin en het einde van de behandeling met fluoxetine.

Geneesmiddelen gemetaboliseerd door P450IID6:

Ongeveer 7% van de bevolking heeft een genetisch defect dat leidt tot verminderde activiteit van het cytochroom P450 iso-enzym P450IID6. Deze groep wordt aangeduid als 'poor metabolizers'. Veel geneesmiddelen, zoals de meeste antidepressiva, inclusief fluoxetine en andere selectieve serotonine heropname remmers, worden door dit iso-enzym gemetaboliseerd. Daardoor zijn de farmacokinetische eigenschappen veranderd bij 'poor metabolizers'. Echter voor fluoxetine en zijn metaboliet is de som van de plasmaconcentraties van de vier actieve enantiomeren vergelijkbaar voor 'poor' en normale metaboliseerders.

Indien een patiënt gelijktijdig of minder dan 5 weken geleden fluoxetine gebruikt(e) dient de therapie met geneesmiddelen die voornamelijk door P450IID6 worden gemetaboliseerd en die een relatief smalle therapeutische breedte hebben, te worden aangevangen met een dosering aan de ondergrens van het aanbevolen doseringsbereik. Als fluoxetine wordt toegevoegd aan de medicatie van een patiënt die reeds een geneesmiddel gebruikt dat wordt gemetaboliseerd door P450IID6 dan dient de noodzaak om de dosering van de oorspronkelijke medicatie te verlagen te worden overwogen. Dat is in het bijzonder van belang bij geneesmiddelen met een smalle therapeutische breedte zoals flecaïnide, encaïnide, vinblastine, carbamazepine en tricyclische antidepressiva.

4.6. Gebruik bij zwangerschap en het geven van borstvoeding

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.

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.

Er zijn tot dusver geen aanwijzingen voor schadelijkheid bij dierproeven. Fluoxetine wordt uitgescheiden in de moedermelk en fluoxetine wordt in verband hiermee niet aanbevolen tijdens de lactatie.

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

Fluoxetine heeft geen effect op de psychomotorfunctie in gezonde vrijwilligers. Elk psycho-actief geneesmiddel kan echter het beoordelings- en reactievermogen beïnvloeden. Het is daarom aan te bevelen om voorzichtigheid te betrachten bij het besturen van motorvoertuigen en het bedienen van



machines totdat zekerheid bestaat dat fluoxetine hierop geen nadelige invloed heeft. Wij verwijzen hierbij naar datgene wat in de rubriek 'Bijwerkingen' wordt medegedeeld.

4.8. Bijwerkingen

Aangezien depressieve patiënten een groot aantal met hun ziektebeeld samenhangende symptomen vertonen, is het vaak niet goed mogelijk vast te stellen of de gemelde of geobserveerde bijwerkingen een gevolg zijn van de medicamenteuze therapie of dat het symptomen betreft die zijn terug te voeren op het ziektebeeld zelf.

De volgende bijwerkingen zijn waargenomen:

Centraal zenuwstelsel:

angst, duizeligheid, slaperigheid, hoofdpijn, slapeloosheid, nervositeit, tremoren, moeheid, sedatie, gevoelsvermindering, libidovermindering, licht gevoel in het hoofd, concentratievermindering, agitatie, abnormale dromen, abnormale gedachten, euforie en emotionele labiliteit.

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

Spijverteringskanaal:

anorexie, diarree, dyspepsie, droge mond, misselijkheid, obstipatie, buikpijn, overgeven, smaakveranderingen, flatulentie en gastro-enteritis, toegenomen honger en toegenomen dorst.

Huid:

excessief zweten, rash, pruritus, acné, urticaria en herpes simplex.

Ademhalingsorganen:

dyspnoe, faryngitis, geeuwen,

Hart en bloedsomloop:

vapeurs, hartkloppingen, vasodilatatie, tachycardie en hemorrhagie

Skelet en spierweefsel:

gewrichts- en spierpijnen, asthenie, pijn in de rug, myalgie en arthralgie.

Klasse-effecten:

epidemiologische studies, voornamelijk bij patiënten van 50 jaar en ouder, laten bij patiënten die SSRIs en TCAs krijgen een hoger risico op botfracturen zien. Het mechanisme dat dit hogere risico veroorzaakt is onbekend.

Urogenitaal stelsel:

sexuele dysfunctie en menstruele klachten

Overige:

pijn in de ledematen, pijn in de borst, koorts, allergie, griepachtige verschijnselen, rillingen, abdominale pijn en visusstoornissen.

Bij ongeveer 4% van de tijdens klinisch onderzoek behandelde patiënten werd melding gemaakt van rash en/of urticaria. Bij ongeveer een derde gedeelte van deze patiënten werd de behandeling gestaakt op grond van rash en/of symptomen die hiermee gepaard gingen (zoals koorts, leukocytose, arthralgie, oedeem, carpale tunnel syndroom, ademhalingsmoeilijkheden, lymphadenopathie, proteïnurie en lichte transaminase verhoging). De meeste patiënten verbeterden direct na stopzetten van de fluoxetine-therapie en/of aanvullende behandeling met antihistaminica of steroïden en lieten uiteindelijk een volledig herstel zien. Bij twee patiënten werd een ernstig systemisch/cutaan ziektebeeld waargenomen. Bij de ene patiënt leek dit te berusten op een leukocytoclastische vasculitis terwijl bij de andere patiënt sprake leek te zijn van een vasculitis of een erythema multiforme. Andere patiënten lieten een systemisch syndroom gelijkend op serumziekte zien. Sinds de introductie van fluoxetine werden bij patiënten die een rash ontwikkelden systemische gebeurtenissen waargenomen die mogelijk gerelateerd waren aan vasculitis. Ofschoon deze gebeurtenissen zeldzaam optreden kunnen deze ernstig zijn. De longen, nieren en de lever kunnen erbij betrokken zijn. Deze systemische gebeurtenissen kunnen de dood tot gevolg hebben. Anafylactische reacties, inclusief bronchospasmen, angioneurotisch oedeem en urticaria, alleen en in combinatie zijn gemeld.



Longaandoeningen, inclusief ontstekingsprocessen met verschillende histopathologie en/of fibrosis zijn in zeldzame gevallen gemeld. Ze traden op met dyspnoe als enig voorafgaand symptoom. Tot op heden is het niet bekend of deze systemische gebeurtenissen en rash een gemeenschappelijke onderliggende oorzaak hebben of het gevolg zijn van verschillende etiologieën of pathologische processen. Bij het verschijnen van tekenen van rash dient derhalve de behandeling met fluoxetine gestaakt te worden.

Repolarisatiestoornissen zijn enkele malen vermeld evenals aanvallen van manie, convulsies, extrapyramidale verschijnselen en torticollis.

Tijdens klinisch onderzoek bleek bij 13% van de patiënten die fluoxetine toegediend kregen een gewichtsverlies op te treden van meer dan 5%, terwijl 2% van de patiënten een toename van hun lichaamsgewicht van meer dan 5% vertoonden tijdens een behandelingsperiode van 5 tot 6 weken. In dit opzicht verschilde fluoxetine statistisch significant van placebo en van toegediende tricyclische antidepressiva, welke in het algemeen gewichtstoename veroorzaakten.

Na introductie van dit geneesmiddel zijn de volgende aandoeningen gemeld die optraden tijdens gebruik van fluoxetine: aplastische anemie, bewegingsstoornissen bij patiënten met risicofactoren (inclusief het gebruik van andere geneesmiddelen die bewegingsstoornissen geven), en verslechtering van reeds bestaande bewegingsstoornissen, cerebrovasculair accident, dyskinesie (inclusief bijvoorbeeld een geval van bucco-linguo-masticatoir syndroom met onvrijwillig tong uitsteken dat werd gerapporteerd bij een 77-jarige patiënte na vijf weken fluoxetine-therapie, hetgeen na staken van de therapie na enkele maanden verdween), ecchymosis, gastro-intestinale bloedingen, gewelddadig gedrag, hyperprolactinemie, aan het immuunstelsel gerelateerde hemolytische anemie, pancreatitis, pancytopenie, pneumonie gepaard gaande met eosinofilie, suïcide gedachten, trombocytopenie, trombocytopenische purpura, vaginale bloedingen na het stoppen van de therapie en verwardheid.

Ook kunnen zich symptomen van het serotonine syndroom voordoen (zie ook 'Speciale waarschuwingen en bijzondere voorzorgen bij gebruik').

In zeldzame gevallen zijn veranderde bloedplaatfuncties en/of abnormale resultaten bij laboratoriumstudies waargenomen bij het gebruik van fluoxetine.

Abnormale bloedingen zijn gemeld bij patiënten die fluoxetine gebruikten.

4.9. Overdosering

De ervaring betreffende overdosering is beperkt. De meest voorkomende symptomen zijn slaperigheid en braken. Andere symptomen na overdosering zijn agitatie, rusteloosheid, hypomaan gedrag en andere tekenen van excitatie. Tachycardie en hypertensie zijn eveneens te verwachten. In combinatie met ethanol of andere centraal-depressieve stoffen zijn ernstiger effecten mogelijk. Sinds de introductie is in zeer zeldzame gevallen melding gemaakt van patiënten die aan een overdosis zijn overleden waarbij uitsluitend fluoxetine was betrokken.

Na overdosering kan absorptie beperkt worden door zo snel mogelijk na inname geactiveerde kool toe te dienen en te laxeren met natriumsulfaat. Bij ernstige overdosering valt maagspoelen te overwegen. De verdere behandeling is symptomatisch. Vanwege de hoge eiwitbinding heeft hemodialyse geen zin. Geforceerde diurese is waarschijnlijk niet van nut.

Bij proefdieren (honden) zijn bij acute toediening van hoge doses convulsies waargenomen die goed behandelbaar waren met intraveneuze toediening van diazepam.

Een speciale waarschuwing geldt patiënten die grote hoeveelheden van een tricyclisch antidepressivum al dan niet met opzet hebben ingenomen en die fluoxetine gebruiken of in het recente verleden hebben gebruikt. In dat geval kan door accumulatie van het tricyclisch antidepressivum en een actieve metabooliet de kans op klinisch significante complicaties toenemen en kan een verlenging van de duur van nauwlettende medische observatie nodig zijn (zie ook 'Interacties met geneesmiddelen en andere vormen van interacties').



5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1. Farmacodynamische eigenschappen

De antidepressieve werking van fluoxetine wordt verondersteld gebonden te zijn aan de remming door fluoxetine van de neuronale opname van serotonine in het centraal zenuwstelsel. Fluoxetine is niet verwant aan tri-, tetracyclische of andere antidepressiva. Onderzoek met klinisch werkzame doseringen heeft aangetoond dat fluoxetine de opname remt van serotonine in menselijke bloedplaatjes. Uit dierstudies is gebleken dat fluoxetine een veel krachtiger remmer van serotonine (her)opname is dan van noradrenaline (her)opname. Antagonisme op het niveau van muscarine-, histaminerge- en α_1 -adrenerge receptoren wordt verondersteld geassocieerd te zijn met diverse anticholinerge, sedatieve en cardiovasculaire effecten van de tricyclische antidepressiva. Fluoxetine bindt veel minder sterk aan deze en andere receptoren van hersenweefsel dan de tricyclische antidepressiva.

5.2. Farmacokinetische eigenschappen

Na orale toediening wordt fluoxetine goed geresorbeerd. De maximale serumconcentratie wordt na ongeveer 6-8 uur bereikt. Onder invloed van voedsel neemt de opnamesnelheid een weinig af, maar de totale hoeveelheid geresorbeerd fluoxetine wordt niet beïnvloed. Daarom kan fluoxetine met of zonder voedsel worden ingenomen.

De binding aan menselijke serumeiwitten, waaronder albumine en α_1 -glycoproteïne bedraagt in vitro ongeveer 94,5%. De interactie tussen fluoxetine en andere sterk eiwitgebonden geneesmiddelen is niet volledig onderzocht maar kan van betekenis zijn (zie ook 'Speciale waarschuwingen en bijzondere voorzorgen bij gebruik').

Fluoxetine is een racemisch mengsel (50/50) van de enantiomeren R-fluoxetine en S-fluoxetine. In diermodellen bleken beide enantiomeren specifieke en krachtige remmers van serotonine opname met overeenkomstige farmacologische activiteit. De S-fluoxetine enantiomeer wordt langzamer geëlimineerd en is de belangrijkste enantiomeer in het plasma in steady state.

Fluoxetine wordt in de lever grotendeels gemetaboliseerd tot norfluoxetine en een aantal andere, ongeïdentificeerde metabolieten. De enige geïdentificeerde actieve metaboliet, norfluoxetine, wordt via demethylering gevormd. In diermodellen is gebleken dat de potentie en selectiviteit van S-norfluoxetine als serotonine heropname remmer equivalent is aan die van R- en S-fluoxetine. R-norfluoxetine is een beduidend minder krachtige remmer van serotonine heropname dan de moederstof fluoxetine. De primaire eliminatie berust op hepatisch metabolisme tot inactieve metabolieten, welke via de nieren worden uitgescheiden.

De relatief langzame eliminatie van fluoxetine (halfwaardetijd 2 tot 3 dagen) en de actieve metaboliet norfluoxetine (halfwaardetijd 7-9 dagen) waarborgt significante accumulatie van beide werkzame stoffen bij chronisch gebruik. Na toediening gedurende 30 dagen van 40 mg/dag varieert de plasmaconcentratie van fluoxetine van 91 tot 302 ng/ml en die van norfluoxetine van 72 tot 258 ng/ml. Plasmaconcentraties van fluoxetine bleken hoger te zijn dan die welke via een eenmalige dosering waren voorspeld, hoogstwaarschijnlijk omdat het metabolisme van fluoxetine niet evenredig is met de dosis. Daarentegen blijkt norfluoxetine een lineaire farmacokinetiek te bezitten. Dit betekent dat zelfs indien patiënten een vaste dosering krijgen toegediend een steady state plasmaconcentratie slechts na continue toediening gedurende enkele weken wordt bereikt.

Patiënten behandeld met doseringen van 40-80 mg per dag gedurende perioden tot 3 jaar bleken overeenkomstige plasmaspiegels te hebben als patiënten behandeld gedurende 4 tot 5 weken.

De lange halfwaardetijden van fluoxetine en norfluoxetine hebben tot gevolg dat zelfs na stoppen van de toediening, actieve stoffen nog weken in het lichaam aanwezig zijn (voornamelijk afhankelijk van de individuele patiënt eigenschappen, voorafgaand doseringsschema en duur van de behandeling bij staken). Dit heeft gevolgen wanneer de behandeling dient te worden gestopt of wanneer geneesmiddelen worden voorgeschreven die een interactie kunnen aangaan met fluoxetine of norfluoxetine.



Leeftijd

De farmacokinetiek van fluoxetine na enkelvoudige toediening bij gezonde ouderen (ouder dan 65 jaar) verschilde niet significant van die bij gezonde jongeren. Gegeven de lange halfwaardetijd en de niet-lineaire farmacokinetiek van fluoxetine is een studie na eenmalige toediening echter niet voldoende om de mogelijkheid van veranderde kinetiek bij ouderen uit te sluiten, in het bijzonder indien zij concomiterende ziekten hebben dan wel meerdere geneesmiddelen gebruiken. De effecten van leeftijd op het metabolisme van fluoxetine is onderzocht in 260 depressieve maar verder gezonde patiënten ouder dan 60 jaar. Zij werden gedurende 6 weken met 20 mg fluoxetine per dag behandeld. De gecombineerde fluoxetine en norfluoxetine plasmaconcentraties bedroegen aan het eind van de 6 weken $209,3 \pm 85,7$ ng/ml. Er werd geen ongewoon, leeftijdgebonden, bijwerkingenprofiel gezien bij deze oudere patiënten.

5.3. Gegevens uit pre-klinisch veiligheidsonderzoek

Geen bijzonderheden.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1. Lijst van hulpstoffen

Lactose
Microkristallijne cellulose
Magnesium stearaat
Colloïdaal silica
Gelatine
Titaandioxide (E171)
IJzeroxide geel (E172)

6.2. Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3. Houdbaarheid

De capsules zijn 3 jaar houdbaar in doordrukstripverpakking mits op de voorgeschreven wijze bewaard.

6.4. Speciale voorzorgsmaatregelen bij opslag

Bewaar geneesmiddelen altijd buiten het bereik van kinderen.
De capsules moeten in de originele verpakking, niet boven 30°C, bewaard worden. Op de verpakking staat aangegeven tot wanneer de capsules bewaard kunnen worden.

6.5. Aard en inhoud van de verpakking

De capsules zijn verkrijgbaar in Al/PVC/PVDC doordrukstripverpakking van 30 stuks.

6.6. Gebruiksaanwijzingen

Niet van toepassing.



FLUOXETINE APOTEX 20 mg

RVG 24014

Version 2010_06

Module 1.3.1.1

SPC

Page 9 of 9

6.7. Naam en permanent adres van officiële vestigingsplaats van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Apotex Europe BV
Darwinweg 20
2333 CR Leiden
Nederland

7. RVG NUMMER

In het register ingeschreven onder:
RVG 24014 Fluoxetine Apotex 20 mg, capsules

8. DATUM VAN GOEDKEURING / HERZIENING VAN DE SAMENVATTING

Gedeeltelijke herziening betreft rubriek 1 en 7: maart 2009
Laatste gedeeltelijke herziening betreft rubriek 4.6 en 4.8. 7 juli 2010