

Deel I B1: Samenvatting van de Kenmerken van het Product

naam en adres van de registratiehouder Apothecon B.V. Nijverheidsweg 3 3771 ME Barneveld	naam van het farmaceutische product Fluoxetine 20 A farmaceutische vorm en sterkte capsules, 20 mg
--	---

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Fluoxetine 20 A, capsules 20 mg.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Fluoxetine 20 A bevat fluoxetinehydrochloride overeenkomend met 20 mg fluoxetine.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Capsules (hard).

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1. Therapeutische indicaties

Behandeling van episodes van depressie in engere zin, in het bijzonder die met vitale kenmerken. *Boulimia nervosa*.

4.2. Dosering en wijze van toediening

Voor orale toediening bij volwassenen.

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

Voor behandeling van episodes van depressie in engere zin, in het bijzonder die met vitale kenmerken wordt een dosering van 20 mg per dag aanbevolen en mag de maximale dagdosering de 80 mg per dag niet overschrijden.

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.

Fluoxetine kan als enkele of verdeelde dosering, tijdens of tussen de maaltijden door

worden toegediend.

- Patiënten met nier- of leverziekte:

In gevallen van leverstoornis of falen van de nierfunctie (GFR 10-50 ml/min) dient de dosering verminderd te worden, b.v. tot om de andere dag 20 mg.

- Kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar:

Fluoxetine 20 A dient niet te worden gebruikt bij de behandeling van kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar (zie rubriek 4.4).

- Bejaarden: Er zijn niet voldoende gegevens beschikbaar over de werkzaamheid en veiligheid bij deze personen, voorzichtigheid is daarom geboden bij het verhogen van de dosering die zelden de 40 mg mag overschrijden en de 60 mg niet mag overschrijden.

4.3. Contra-indicaties

Fluoxetine is gecontra-indiceerd bij patiënten met een bekende overgevoeligheid voor fluoxetine.

Gelijktijdige behandeling van fluoxetine met irreversibele niet-selectieve en B-selectieve monoamine-oxidaseremmers (MAO-remmers) is gecontra-indiceerd en kan leiden tot ernstige, soms fatale aandoeningen (zie sectie 4.5).

Fluoxetine dient normaal niet samen met reversibele en A-selectieve MAO-remmers gebruikt te worden (zie sectie 4.5).

Zie voor de combinatie van fluoxetine en andere antidepressiva, eveneens sectie 4.5.

Fluoxetine dient niet toegediend te worden aan patiënten met ernstig falen van de nierfunctie (GFR<10 ml/min).

Fluoxetine dient niet gebruikt te worden bij patiënten met onstabiele of ongecontroleerde epilepsie.

Fluoxetine dient niet gebruikt te worden bij vrouwen die borstvoeding geven (zie sectie 4.6).

4.4. Speciale waarschuwingen en bijzondere voorzorgen bij gebruik

Gebruik bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar.

Fluoxetine 20 A 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.

Suicide/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 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.

Speciale waarschuwing

In samenhang met selectieve serotonine re-uptakeremmers (SSRI's) zijn ontwenningsverschijnselen gemeld. Specifieke symptomen omvatten misselijkheid en duizeligheid. Vermijd abrupt afbreken van de behandeling.

Bij patiënten die fluoxetine in combinatie met tryptofaan ontvangen zijn bijwerkingen, met inbegrip van agitatie, gastro-intestinale aandoeningen en rusteloosheid, gemeld.

Voorzorgen bij gebruik

Uitslag en allergische reacties zoals netelroos en Quincke-oedeem zijn gemeld. Toediening van fluoxetine dient daarom gestopt te worden wanneer geen andere oorzaak voor dergelijke effecten kan worden vastgesteld.

Fluoxetine dient met voorzichtigheid gebruikt te worden bij patiënten met epilepsie. Patiënten dienen adequaat behandeld en geobserveerd te worden alvorens te beginnen met het toedienen van fluoxetine (zie ook sectie 4.5). De behandeling dient gestopt te worden bij patiënten die toevallen of convulsies ontwikkelen. Langdurige convulsies bij patiënten die ook electroconvulsieve therapie (ECT) ontvingen zijn zelden gemeld.

Psychose en stemmingswisseling naar manische fase zijn gemeld. Het is mogelijk dat gestopt moet worden met de behandeling.

Bij sommige patiënten is een serotoninesyndroom opgemerkt dat levensbedreigend kan zijn. De medicatie dient te worden gestopt en men dient ondersteunende maatregelen te nemen.

Als gevolg van beperkte klinische informatie dient voorzichtigheid betracht te worden bij het behandelen van patiënten met een cardiovasculaire ziekte of die recent hersteld zijn van een myocardiaal infarct.

Starten en stoppen met fluoxetine-behandeling kan van invloed zijn op de glucosetofwisseling. Bij diabetische patiënten dient controle frequenter plaats te vinden en het is mogelijk dat de dosering insuline en/of orale anti-diabetica bijgesteld moet worden.

Fluoxetine kan gewichtsverlies veroorzaken dat ongewenst is bij depressieve patiënten met een te laag gewicht. Klinisch onderzoek m.b.t. de behandeling van boulimia nervosa heeft uitgewezen dat hierbij geen enkele patiënt de behandeling staakte ten gevolge van afname van het lichaamsgewicht (zie rubriek bijwerkingen).

In sommige gevallen is een abnormale secretie van anti-diuretisch hormoon gemeld (zie ook sectie 4.8).

Er is niet aangetoond dat fluoxetine de effecten van alcohol versterkt. Zoals tijdens andere behandelingen met middelen die het CZS beïnvloeden dient alcoholgebruik echter vermeden te worden.

Men dient zeer voorzichtig te zijn met het gebruik van fluoxetine bij patiënten met leverinsufficiëntie daar de halfwaardetijden van fluoxetine en norfluoxetine worden verlengd.

Men dient zeer voorzichtig te zijn met het gebruik van fluoxetine bij patiënten met onvoldoende nierfunctie daar de halfwaardetijd van norfluoxetine wordt verlengd (zie ook sectie 4.3).

Het geneesmiddel dient voorgeschreven te worden in kleine hoeveelheden om het gevaar voor overdosering met het product te verminderen.

4.5. Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Gecontra-indiceerde combinatie

Irreversibele niet selectie en B-selectieve MAO-remmers (zie sectie 4.3).

Deze combinatie kan leiden tot ernstige, soms fatale reacties (serotoninesyndroom) met inbegrip van onverwacht of progressief voorkomen van de volgende symptomen die onmiddellijk stoppen van de behandeling vereisen: hyperthermie, rigiditeit, myoclonus, tachycardie, autonome instabiliteit, diarree, en veranderingen in de mentale toestand, b.v. verwarring, agitatie verdergaand naar delirium en coma.

Fluoxetine dient minstens twee weken na medicatie met irreversibele niet-selectieve en B-selectieve MAO-remmers niet gebruikt te worden. Behandeling met MAO-remmers dient pas ten minste 5 weken na het stoppen van de fluoxetinebehandeling gestart te worden (zie sectie 4.5).

Niet aan te bevelen combinatie

Reversibele en A-selectieve MAO-remmers (zie sectie 4.3).

Indien de combinatie gebruikt moet worden, dient de patiënt nauwlettend geobserveerd te worden en behandeling gestart te worden met de minimale dosis (zie ook niet-selectieve MAO-remmers).

Fluoxetine mag ten minste een aantal dagen na medicatie met reversibele en A-selectieve MAO-remmers niet gebruikt te worden. Behandeling met MAO-remmers dient pas ten minste 5 weken na het stoppen van de fluoxetinebehandeling gestart te worden.

Voorzorgen voor gebruik tijdens combinatie

Patiënten die stabiele doses fenytoïne of carbamazepine ontvangen, hebben verhoogde plasmaspiegels van fenytoïne of carbamazepine, en klinische toxiciteit ontwikkeld na het starten van gelijktijdige behandeling met fluoxetine.

Het gevaar van het gebruik van fluoxetine in combinatie met andere CZS-actieve geneesmiddelen is niet volledig geëvalueerd. Daarom is voorzichtigheid geboden wanneer het gelijktijdig toedienen van fluoxetine en dergelijke geneesmiddelen noodzakelijk is. Gevallen van lithiumtoxiciteit zijn gemeld, dus bij gelijktijdig gebruik dienen de lithiumniveaus geobserveerd te worden.

Er zijn verhogingen gemeld in eerder stabiele plasmaniveaus van andere antidepressiva (bijvoorbeeld tricyclische antidepressiva) met een mogelijk vaker optreden van bijverschijnselen wanneer fluoxetine samen met deze stoffen werd toegediend. Indien nodig dienen de doseringen bijgesteld te worden. Wanneer fluoxetine wordt vervangen door een tricyclisch antidepressivum, dient de laatste voorzichtig gestart te worden in verband met de lange halfwaardetijd van fluoxetine en norfluoxetine. Er zijn geen gegevens die het nut aantonen van de combinatie van fluoxetine en andere antidepressiva.

Orale anticoagulantia. Gebruik samen met fluoxetine kan leiden tot verhoogde antistollingsactiviteit en bloedingsrisico's. De prothrombinetijd en het INR niveau dienen vaker gecontroleerd te worden en indien nodig dienen de doses aangepast te worden.

Over het algemeen dient gelijktijdige behandeling met geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze gemetaboliseerd worden in de lever door cytochroom CYP 2D6, vooral die met een smalle therapeutische index, met zorg uitgevoerd te worden in verband met mogelijke interactie. Lagere doseringen van dergelijke geneesmiddelen dienen daarom overwogen te worden (en gedurende maximaal 5 weken na het stoppen met de behandeling met fluoxetine).

Daar fluoxetine sterk gebonden is aan plasmaeiwitten, kan het gelijktijdig gebruik van fluoxetine met een ander zeer sterk eiwitgebonden geneesmiddel een verandering van plasmaconcentraties veroorzaken van een van de geneesmiddelen, hetgeen mogelijk een nadelig gevolg kan hebben.

4.6. Gebruik bij zwangerschap en het geven van borstvoeding

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.

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: Fluoxetine wordt uitgescheiden in de moedermelk. Borstvoeding wordt daarom niet aanbevolen. Zie ook sectie 4.3.

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

Fluoxetine kan de oordeelsvorming, het denkvermogen en de motorische vaardigheden beïnvloeden. De patiënten dienen te worden geadviseerd het besturen van motorvoertuigen en het bedienen van gevaarlijke machines achterwege te laten.

4.8. Bijwerkingen

Anorexia, gewichtsverlies, verlies van eetlust, misselijkheid, braken, diarree, droge mond, dyspepsie, constipatie.

Hoofdpijn, rusteloosheid, slapeloosheid, angst, duizeligheid, gezichtsstoornis, slaperigheid, verwarring, trillen, transpireren, sedering.

Ontwenningverschijnselen zijn gemeld in verband met SSRI's. Symptomen hiervan zijn vaak misselijkheid en duizeligheid (zie sectie 4.4).

Bij hoge uitzondering werden serotoninesyndromen gemeld (zie sectie 4.5).

Lichte verhogingen van diastolische bloeddruk en tachycardie evenals bradycardie zijn gemeld.

Uitslag en allergische reacties: urticaria, bij uitzondering Quincke-oedeem, zijn gemeld (zie sectie 4.4). Zelden, vasculitis, erythema multiforme, of bij uitzondering syndroom van Lyell, en zeldzame gevallen van koorts, uitslag en artralgie als in serumziekte.

Hyperprolactinemie met galactorroe.

Hyponatriëmie werd gemeld, in sommige gevallen was het plasmanatrium minder dan 100 mmol/l. Hyponatriëmie kan aan het licht komen door verwarring of toevallen en verdween na het stoppen met de behandeling. De meeste gevallen zijn beschreven bij bejaarden of patiënten met diuretica of hypovolemie.

Zeldzame gevallen van verhoogde GPT's en exceptionele cytolytische of gemengde hepatitis zijn gemeld.

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).

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.

4.9. Overdosering

Misselijkheid, braken, toevallen en tekenen van CZS-excitatie zijn gemeld bij overdosering. Er is geen specifiek antidotum bekend. Adequate eliminatie van ingenomen product en/of preventie van absorptie dient uitgevoerd te worden, indien geïndiceerd. Behandeling dient algemene symptomatische en ondersteunende maatregelen te omvatten met inbegrip van een vrije luchtweg en observatie van cardiale en vitale tekenen totdat stabiliteit is bereikt. Extra-renale eliminatietechnieken zullen waarschijnlijk geen nut hebben met het oog op het grote distributievolume.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1. Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep: Antidepressivum

ATC code: N06 AB03

Fluoxetine is een selectieve competitieve remmer van 5HT (serotonine)-opname in de presynaptische spleet en heeft weinig of geen effect op de heropname-mechanismen voor norepinefrine (noradrenaline), dopamine of acetylcholine. De belangrijkste metaboliet norfluoxetine is even effectief als het oorspronkelijke molecuul.

5.2. Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

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

Distributie

Het is sterk eiwitgebonden (ca. 95%) en heeft een groot distributievolume (V_d : 20-40 l/kg).

Metabolisme

Fluoxetine heeft een niet-lineair farmacokinetisch profiel met "first pass"-metabolisme in de lever. Maximale plasmaconcentratie wordt over het algemeen 6 tot 8 uur na toediening bereikt. Fluoxetine wordt voornamelijk gemetaboliseerd door de lever in de actieve metaboliet norfluoxetine (demethylfluoxetine), door demethylatie.

Eliminatie

De eliminatie-halfwaardetijd van fluoxetine is ca. 4 dagen (2-7 dagen) en voor norfluoxetine ca. 7-9 dagen (4-15 dagen). Deze lange halfwaardetijden zijn verantwoordelijk voor nawerking van het geneesmiddel gedurende 5-6 weken na het stoppen (zie sectie 4.5). Excretie geschiedt hoofdzakelijk (ca. 65%) via de nieren. Fluoxetine wordt afgescheiden in de moedermelk.

Risicopopulaties

Bejaarden: Kinetische parameters veranderen niet bij gezonde bejaarden in

vergelijking met jongere personen.

Leverinsufficiëntie: In geval van leverinsufficiëntie (alcoholcirrose), worden de halfwaardetijden van fluoxetine en norfluoxetine verlengd met maximaal respectievelijk 7 en 12 dagen. Dit dient te leiden tot verlaging van de dosering.

Nierinsufficiëntie: Na eenmalige toediening van fluoxetine bij patiënten met milde, middelmatige of volledige (anurie) uitval van de nierfunctie, zijn de kinetische parameters niet veranderd in vergelijking met gezonde vrijwilligers. Na herhaalde toediening kan een verhoging van het "steady state"-niveau van plasmaconcentraties worden opgemerkt.

5.3. Gegevens uit preklinisch veiligheidsonderzoek

Fluoxetine had een lage acute toxiciteit. Opwekbare omkeerbare fosfolipidose, vergelijkbaar met fosfolipidose die is opgemerkt bij andere amfotie katione stoffen (b.v. amiodaron, imipramine) is gezien in chronische toxiciteitsstudies. De klinische relevantie van dit effect is nog niet vastgesteld. Hier dient echter rekening mee gehouden te worden wanneer zich ademhalingsstoornissen voordoen.

Fluoxetine was niet mutageen, carcinogeen of teratogeen in dierproeven. Vruchtbaarheidsstudies in ratten bij doseringsniveaus van maximaal 9 tot 12,5 mg/kg/dag lieten zien dat fluoxetine geen nadelige gevolgen had voor de vruchtbaarheid maar dat de neonatale overlevingskans iets lager was (waarschijnlijk in verband met verminderde voedselconsumptie en onderdrukte gewichtstoename van de moeder).

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1. Lijst van hulpstoffen

Lactose monohydraat, microkristallijne cellulose, magnesiumstearaat, watervrij colloïdaal siliciumdioxide, gelatine, titaniumdioxide (E171), geel ijzeroxide (E172).

6.2. Gevallen van onverenigbaarheid

Geen bijzonderheden.

6.3. Houdbaarheid

3 jaar.

6.4. Speciale voorzorgsmaatregelen bij opslag

Niet bewaren boven 30°C.

6.5. Aard en inhoud van de verpakking

De capsules zijn verpakt in doordrukstrips (PVC/PVDC/Al). Doosjes met 30, 60 en 90 capsules in doordrukstrip. Doosjes met 50 capsules in EAV-doordrukstrips.

6.6. Gebruiksaanwijzing/verwerkingsinstructies

Geen bijzonderheden.

7. Naam en officiële vestigingsplaats van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Apothecon B.V.
Nijverheidsweg 3
3771 ME Barneveld

8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Fluoxetine 20 A is in het register ingeschreven onder RVG 24444.

**9. DATUM VAN EERSTE VERLENGING VAN DE VERGUNNING/
HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING**

7 februari 2000

10. DATUM VAN GOEDKEURING/HERZIENING VAN DE SAMENVATTING

Laatste gedeeltelijke herziening rubriek 4.2 & 4.4: **22 november 2005**

Laatste gedeeltelijke herziening rubriek 4.4 & 4.8: **4 juni 2008**

Laatste gedeeltelijke herziening rubriek 4.6 & 4.8: **13 september 2010**