

Centrafarm B.V., Etten-Leur, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Fluoxetine CF 20, dispergeerbare tabletten 20 mg	RVG 24609	
20 mg fluoxetine		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1-1

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Fluoxetine CF 20, dispergeerbare tabletten 20 mg

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke dispergeerbare tablet bevat 22,40 mg fluoxetinehydrochloride overeenkomend met 20 mg fluoxetine.

Hulpstoffen: Elke tablet bevat 146,60 mg lactosemonohydraat.

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Dispergeerbare tablet

Witte ronde tablet met aan beide zijden een breukstreep.

De tablet kan verdeeld worden in gelijke helften.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Volwassenen

- Ernstige depressieve episoden
- Obsessief-compulsieve stoornis
- Boulimia nervosa: Fluoxetine CF 20 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 reageert op 4-6 sessies psychische therapie. Antidepressieve medicatie dient alleen in combinatie met gelijktijdige psychische therapie aan een kind of jongere met matige tot ernstige depressie aangeboden te worden.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Uitsluitend bestemd voor orale toediening.

Ernstige depressieve episoden

Volwassenen en ouderen: Een dosering van 20 mg per dag wordt aanbevolen.

De dosering dient binnen 3-4 weken na aanvang van de behandeling en later indien men van mening is dat het klinisch nodig is, beoordeeld en indien nodig aangepast te worden. Hoewel het risico op ongewenste werkingen bij hogere doseringen kan toenemen, kan de dosering bij sommige patiënten

Centrafarm B.V., Etten-Leur, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Fluoxetine CF 20, dispergeerbare tabletten 20 mg	RVG 24609	
20 mg fluoxetine		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1-2

met onvoldoende respons op 20 mg geleidelijk verhoogd worden tot maximaal 60 mg (zie rubriek 5.1). Dosisaanpassingen moeten zorgvuldig op de individuele patiënt afgestemd worden, om patiënten op een zo laag mogelijke effectieve dosering te houden.

Patiënten met een depressie dienen gedurende een voldoende lange periode van ten minste 6 maanden behandeld te worden, om ervoor te zorgen dat ze vrij van symptomen zijn.

Obsessief-compulsieve stoornis

Volwassenen en ouderen: De aanbevolen dosering is 20 mg per dag. Hoewel het risico op bijwerkingen bij sommige patiënten toe kan nemen bij doseringen hoger dan 20 mg per dag, kan de dosis bij een onvoldoende respons na twee weken op 20 mg geleidelijk verhoogd worden tot een maximum van 60 mg.

Indien binnen 10 weken geen verbetering wordt waargenomen, moet de behandeling met fluoxetine worden heroverwogen. Wanneer een goede therapeutische respons bereikt is, kan de behandeling worden voortgezet met een op de individuele patiënt afgestemde dosering.

Hoewel er geen systematische onderzoeken gedaan zijn naar het antwoord op de vraag hoe lang behandeling met fluoxetine moet worden voortgezet, is de obsessief-compulsieve stoornis (OCS) een chronische aandoening en is het redelijk om voortzetting na 10 weken te overwegen bij patiënten die goed reageren. 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 gedragstherapie bij patiënten die goed op farmacotherapie reageren.

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

Boulimia nervosa

Volwassenen en ouderen: Een dosering van 60 mg per dag wordt aanbevolen.

De werkzaamheid op langere termijn (meer dan 3 maanden) is bij boulimia nervosa niet vastgesteld.

Alle indicaties

Volwassenen: De aanbevolen dosering kan worden verhoogd of verlaagd. Naar doseringen hoger dan 80 mg per dag is geen systematisch onderzoek verricht. Fluoxetine kan als een enkele dosis of verdeeld over meerdere doses per dag worden toegediend.

Na beëindiging van de toediening blijven de actieve bestanddelen van het geneesmiddel nog wekenlang in het lichaam aanwezig. Hier dient rekening mee gehouden te worden bij het starten of stoppen van de behandeling.

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

De behandeling dient gestart en gecontroleerd te worden onder supervisie van een specialist. De startdosering is 10 mg per dag. Dosisaanpassingen moeten zorgvuldig afgestemd worden op de individuele patiënt, om de patiënt op een zo laag mogelijke effectieve dosering te houden.

Na 1 tot 2 weken kan de dosering verhoogd worden tot 20 mg per dag. Er is minimale ervaring uit klinisch onderzoek met doseringen hoger dan 20 mg per dag. Er is alleen beperkte informatie over behandelingen langer dan 9 weken.

Centrafarm B.V., Etten-Leur, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Fluoxetine CF 20 , dispergeerbare tabletten 20 mg	RVG 24609	
20 mg fluoxetine		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1-3

Kinderen met een laag gewicht: Omdat plasmaspiegels hoger zijn bij kinderen met een laag gewicht, kan het therapeutische effect mogelijk met lagere doseringen bereikt worden (zie rubriek 5.2).

Bij pediatrische patiënten die reageren op de behandeling moet de behandelingsbehoefte na 6 maanden opnieuw beoordeeld worden. Als er binnen 9 weken geen klinische verbetering gezien wordt, moet de behandeling heroverwogen worden.

Onthoudingsverschijnselen na het stopzetten van een SSRI

Plotseling staken dient vermeden te worden. Wanneer de behandeling met Fluoxetine CF 20 mg gestopt wordt, moet de dosering geleidelijk verlaagd worden gedurende een periode van tenminste 1-2 weken om het risico op onthoudingsverschijnselen te verminderen (zie rubrieken 4.4 en 4.8). Als onverdraagbare symptomen optreden na een dosisverlaging of tijdens het stopzetten van de behandeling, kan overwogen worden om de voorafgaande voorgeschreven dosering weer te gebruiken. Vervolgens kan de arts de dosisverlaging voortzetten, maar in een geleidelijker tempo.

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

Leverfunctiestoornissen: Men dient een lagere of minder frequente dosering (bijv. 20 mg om de dag) te overwegen bij patiënten met leverfunctiestoornissen (zie rubriek 5.2) of bij patiënten bij wie gelijktijdige toediening van andere geneesmiddelen het risico van een interactie met Fluoxetine CF 20 (zie rubriek 4.5) in zich bergt.

Wijze van toediening

Fluoxetine kan tijdens of tussen de maaltijden door ingenomen worden. Fluoxetine CF 20 mg dispergeerbare tabletten kunnen in hun geheel met water of uiteengevallen in water ingeslikt worden. De verkregen suspensie wordt meteen en volledig ingeslikt.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor fluoxetine of voor één van de hulpstoffen.

Monoamine-oxidaseremmers: Er zijn gevallen van ernstige en soms fatale reacties gemeld bij patiënten bij wie een selectieve serotonine-heropnameremmer (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. De behandeling met fluoxetine mag pas 2 weken nadat een irreversibele MAOI gestopt is, gestart worden.

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

Daarom is fluoxetine gecontra-indiceerd in combinatie met niet-selectieve (irreversibele) monoamine-oxidaseremmers (MAOI). Eveneens dienen er tenminste 5 weken verstreken te zijn na het stoppen van de behandeling met fluoxetine voordat een MAOI gestart wordt. Indien fluoxetine langdurig en/of in een hoge dosering is gebruikt, moet een langere periode overwogen worden.

Centrafarm B.V., Etten-Leur, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Fluoxetine CF 20, dispergeerbare tabletten 20 mg	RVG 24609	
20 mg fluoxetine		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1-4

De combinatie van fluoxetine met een reversibele MAOI (bijv. moclobemide) wordt sterk ontraden. Echter, de behandeling met fluoxetine kan gestart worden op de dag nadat de behandeling met een reversibele MAOI is stopgezet.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Waarschuwingen

Gebruik bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar

Suicide-gerelateerd gedrag (suïcidepoging en suïcidale gedachten) en vijandigheid (voornamelijk agressie, oppositioneel gedrag en woede) werden vaker waargenomen in klinische onderzoeken met kinderen en adolescenten die met antidepressiva behandeld werden in vergelijking met degenen die met placebo behandeld werden. Fluoxetine CF 20 dient alleen gebruikt te worden bij kinderen en adolescenten van 8 tot 18 jaar voor de behandeling van matige tot ernstige depressieve episoden en mag niet voor andere indicaties gebruikt worden.

Als er niettemin, op basis van klinische noodzaak, besloten wordt om te behandelen, moet de patiënt zorgvuldig gecontroleerd worden op het optreden van suïcidale verschijnselen. Daarnaast zijn er alleen beperkte gegevens beschikbaar over effecten op de veiligheid op lange termijn, zoals effecten op de groei, seksuele rijping en cognitieve, emotionele en gedragsontwikkeling (zie rubriek 5.3).

In een 19-weeken durend klinisch onderzoek werden afgenomen lengte en gewichtstoename geobserveerd bij kinderen en adolescenten die behandeld werden 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 van de puberteit kan niet worden uitgesloten (zie rubriek 4.8). Daarom moeten de groei en pubertaire ontwikkeling (lengte, gewicht en TANNER stadiëring) gecontroleerd worden tijdens en na afloop van de behandeling met fluoxetine. Als een van beide vertraagd is, moet verwijzing naar een kinderarts overwogen worden. In pediatrie onderzoeken werden manie en hypomanie vaak gemeld (zie rubriek 4.8). Daarom wordt regelmatige controle op het optreden van manie/hypomanie aanbevolen. Fluoxetine moet gestopt worden bij een patiënt die in een manische periode terechtkomt.

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

Huiduitslag en allergische reacties: huiduitslag, anafylactoïde reacties en progressieve systemische reacties, die soms ernstig waren (aan de huid, nieren, lever of longen) zijn gemeld. Indien huiduitslag of andere overgevoeligheidsverschijnselen optreden waarvoor geen etiologie kan worden gevonden, dient de behandeling met fluoxetine te worden gestaakt.

Voorzorgsmaatregelen

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 convulsies in de anamnese met voorzichtigheid te worden gestart.

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 epilepsie dienen zorgvuldig te worden gecontroleerd.

Centrafarm B.V., Etten-Leur, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Fluoxetine CF 20, dispergeerbare tabletten 20 mg	RVG 24609	
20 mg fluoxetine		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1-5

Manie: Bij patiënten met manie/hypomanie in de anamnese dienen antidepressiva met voorzichtigheid te worden gebruikt. Zoals voor alle antidepressiva geldt, dient de medicatie met fluoxetine te worden gestaakt indien een patiënt in een manische periode terecht komt.

Lever-/nierfunctie: Fluoxetine wordt uitgebreid gemetaboliseerd door de lever en wordt door de nieren uitgescheiden. Bij patiënten met een significant verminderde leverfunctie wordt een lagere dosering, bijvoorbeeld toediening om de dag, aanbevolen. Bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (glomerulaire filtratiesnelheid < 10 ml/min) die een dialysebehandeling nodig hebben, 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 die een normale nierfunctie hebben.

Hartaandoeningen: In ECG's, afgenomen bij 312 patiënten die fluoxetine kregen toegediend in dubbelblinde klinisch onderzoeken, zijn geen geleidingsafwijkingen waargenomen die tot hartblok hebben geleid. De klinische ervaring bij acute hartstoornissen is echter beperkt. Daarom is voorzichtigheid 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 hyperglykemie ontwikkeld. Het kan noodzakelijk zijn de dosering van insuline en/of orale antidiabetica aan te passen.

Suicide/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

Centrafarm B.V., Etten-Leur, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Fluoxetine CF 20, dispergeerbare tabletten 20 mg	RVG 24609	
20 mg fluoxetine		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1-6

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.

Akathisie/psychomotore onrust: Het gebruik van fluoxetine is in verband gebracht met de ontwikkeling van akathisie, dat gekenmerkt wordt door een subjectief onprettig of lastig gevoel van onrust en de behoefte om vaak te moeten bewegen, samen met het onvermogen om stil te zitten of te staan. Dit kan vooral in de eerste paar weken van de behandeling optreden. Bij patiënten die deze symptomen ontwikkelen, kan dosisverhoging schadelijk zijn.

Hemorragie: Er is melding gemaakt van abnormale huidbloedingen, zoals ecchymose en purpura, in samenhang met het gebruik van SSRI's. Ecchymose is sporadisch gemeld tijdens de behandeling met fluoxetine. Andere bloedingen (bijv. gynaecologische, gastro-intestinale en andere mucosale of cutane bloedingen) zijn slechts zelden gemeld.

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten die SSRI's gebruiken, met name in combinatie met orale anticoagulantia, geneesmiddelen die de trombocytenfunctie beïnvloeden (bijv. atypische antipsychotica zoals clozapine, fenothiazinen, de meeste tricyclische antidepressiva, aspirines, NSAID's) of andere geneesmiddelen die de kans op bloedingen kunnen vergroten, alsmede bij patiënten met bloedingsneigingen in hun anamnese.

Elektroconvulsieve therapie (ECT): Er zijn enkele gevallen bekend van langdurige convulsies bij patiënten behandeld met fluoxetine die aan ECT werden onderworpen. Voorzichtigheid is daarom geboden.

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

Onthoudingsverschijnselen na het stoppen van SSRI-behandeling

Onthoudingsverschijnselen na het staken van de behandeling komen vaak voor, vooral als er plotseling gestopt wordt (zie rubriek 4.8). In klinische onderzoeken werden bij ongeveer 60% van de patiënten bijwerkingen waargenomen na het stoppen van de behandeling in zowel de fluoxetine- als placebogroep. Van deze bijwerkingen waren 17% in de fluoxetinegroep en 12% in de placebogroep ernstig van aard.

Het risico op onthoudingsverschijnselen kan afhankelijk zijn van verschillende factoren, waaronder de duur en dosering van de behandeling en de snelheid van dosisvermindering. Duizeligheid, zintuiglijke verstoringen (waaronder paresthesieën), slaapstoornissen (waaronder insomnia en intense dromen), asthenie, agitatie of onrust, misselijkheid en/of braken, tremor en hoofdpijn zijn de meest gemelde klachten. Deze symptomen zijn over het algemeen mild tot matig, maar bij sommige patiënten kunnen ze ernstig van aard zijn. Ze treden meestal op tijdens de eerste paar dagen na het staken van de behandeling, maar er zijn zeer zeldzame meldingen van deze symptomen bij patiënten die per ongeluk een dosis gemist hebben. Over het algemeen zijn deze symptomen tijdelijk en verdwijnen ze binnen 2 weken, hoewel ze bij sommige patiënten langer aanwezig kunnen zijn (2-3 maanden of langer). Het wordt daarom aangeraden om Fluoxetine CF 20 mg geleidelijk af te bouwen gedurende een periode van een aantal weken of maanden, in overeenstemming met de behoeften van de patiënt (zie "Onthoudingsverschijnselen na het stopzetten van een SSRI" in rubriek 4.2).

Serotoninesyndroom of op het maligne neuroleptisch syndroom gelijkende reacties

Centrafarm B.V., Etten-Leur, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Fluoxetine CF 20, dispergeerbare tabletten 20 mg	RVG 24609	
20 mg fluoxetine		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1-7

In zeldzame gevallen is melding gemaakt van serotoninesyndroom of van op het maligne neuroleptisch syndroom gelijkende reacties tijdens de behandeling met fluoxetine, vooral wanneer fluoxetine werd toegediend in combinatie met andere serotonerge middelen (o.a. L-tryptofaan) en/of neuroleptica. Aangezien deze syndromen kunnen leiden tot een mogelijk levensbedreigende toestand, dient men de behandeling met fluoxetine te staken indien dergelijke reacties optreden (deze worden gekenmerkt door clusters van symptomen zoals hyperthermie, stijfheid, myoklonieën, instabiliteit van het autonome zenuwstelsel met mogelijke snelle fluctuatie van de vitale functies, veranderingen in de mentale gesteldheid, zoals verwardheid, prikkelbaarheid en extreme agitatie die zich kan ontwikkelen tot delirium en coma). In zulke gevallen moet ondersteunende symptomatische behandeling worden ingezet.

Dit geneesmiddel bevat lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, Lapp lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, 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: Bij overweging van mogelijke 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 (zie rubriek 5.2).

Monoamine-oxidaseremmers:

Zie rubriek 4.3

Niet-aanbevolen combinaties:

MAOI-A (zie rubriek 4.3)

Combinaties die voorzorgsmaatregelen vereisen bij gebruik:

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

Fenytoïne: Bij gebruik in combinatie met fluoxetine zijn veranderingen in de bloedspiegels waargenomen. In enkele gevallen zijn toxiciteitsverschijnselen opgetreden. Men dient te overwegen om voor het gelijktijdig te gebruiken middel een behoudend titratieschema te volgen en om de klinische toestand goed in de gaten te houden.

Serotonerge geneesmiddelen: Gelijktijdige inname van serotonerge geneesmiddelen (bijv. tramadol, triptanen) kan het risico op het serotoninesyndroom verhogen. Het gebruik met triptanen brengt het bijkomende risico op coronaire vasoconstrictie en hypertensie met zich mee.

Lithium en tryptofaan: Er zijn meldingen geweest van het serotoninesyndroom bij het gelijktijdig gebruik van SSRI's met lithium of tryptofaan. Daarom dient men bij het gelijktijdig gebruik van fluoxetine met deze middelen voorzichtigheid te betrachten. Bij gebruik van fluoxetine in combinatie met lithium dient de patiënt nauwgezet en frequenter gecontroleerd te worden.

CYP2D6 iso-enzym: Omdat het levercytochroom CYP2D6 iso-enzymstelsel betrokken is bij het metabolisme van fluoxetine (evenals bij dat van tricyclische antidepressiva en andere selectieve serotonerge antidepressiva), kan gelijktijdige behandeling met geneesmiddelen die ook door dit enzymstelsel worden gemetaboliseerd, leiden tot geneesmiddelinteracties. Men dient gelijktijdige

Centrafarm B.V., Etten-Leur, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Fluoxetine CF 20, dispergeerbare tabletten 20 mg	RVG 24609	
20 mg fluoxetine		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1-8

behandeling met geneesmiddelen die vooral door dit iso-enzymstelsel worden gemetaboliseerd, en die een smalle therapeutische index hebben (zoals flecaïnide, encainide, carbamazepine en tricyclische antidepressiva), te starten op of aan te passen tot de laagst mogelijke effectieve dosering. Dit is ook van toepassing indien fluoxetine tijdens de voorafgaande 5 weken gebruikt is.

Orale anticoagulantia: Verandering in antistollingseffecten (laboratoriumwaarden en/of klinische tekenen en symptomen), zonder consistent beeld maar wel met een toegenomen bloedingsneiging, zijn zelden gerapporteerd wanneer fluoxetine in combinatie met orale anticoagulantia wordt toegediend. Van patiënten die met warfarine worden behandeld, moeten nauwgezet de stollingsparameters worden bewaakt wanneer met fluoxetine wordt gestart of gestopt (zie onder rubriek 4.4 'Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik', *Voorzorgsmaatregelen, Hemorragie*).

Elektroconvulsieve 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 fluoxetine noch het bloedalcoholgehalte te verhogen noch het effect van alcohol te versterken. De combinatie van een SSRI behandeling met alcohol wordt echter afgeraden.

Sint-Janskruid: Zoals ook bij andere SSRI's het geval is, kunnen farmacodynamische interacties tussen fluoxetine en het plantaardige geneesmiddel Sint-Janskruid (*Hypericum perforatum*) optreden. Deze interacties kunnen leiden tot een toename van serotonerge effecten, zoals het serotoninesyndroom.

4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap:

De uitkomsten van een groot aantal aan fluoxetine blootgestelde zwangerschappen leveren geen aanwijzingen op voor teratogene effecten. Fluoxetine kan tijdens de zwangerschap worden gebruikt. Hierbij moet echter wel voorzichtigheid worden betracht, vooral tijdens de laatste zwangerschapsfasen of vlak voor het begin van de weeën omdat de volgende bijwerkingen bij pasgeborenen zijn gemeld: prikkelbaarheid, tremor, hypotonie, aanhoudend huilen, moeite met zuigen of met slapen. Deze symptomen kunnen wijzen op zowel serotonerge effecten als onthoudingsverschijnselen. Het moment van optreden en de duur van deze symptomen kunnen gerelateerd zijn aan de lange halfwaardetijd van fluoxetine (4-6 dagen) en van de actieve metaboliet 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.

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:

Centrafarm B.V., Etten-Leur, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Fluoxetine CF 20, dispergeerbare tabletten 20 mg	RVG 24609	
20 mg fluoxetine		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1-9

Van fluoxetine en zijn metabooliet norfluoxetine is bekend dat zij worden uitgescheiden in de moedermelk bij de mens. Er zijn bijwerkingen gemeld bij zuigelingen die borstvoeding ontvingen. Indien de behandeling met fluoxetine als noodzakelijk wordt beschouwd, dient men te overwegen om 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 van het vermogen om machines te bedienen

Hoewel van fluoxetine bij gezonde vrijwilligers geen effect op de psychomotore capaciteiten is aangetoond, kan elk psychoactief geneesmiddel het beoordelingsvermogen of de vaardigheden negatief beïnvloeden. Patiënten moet worden geadviseerd het autorijden of het bedienen van gevaarlijke machines te vermijden.

4.8 Bijwerkingen

Bijwerkingen kunnen in de loop van de behandeling verminderen in intensiteit en frequentie en leiden in het algemeen niet tot beëindiging van de behandeling.

In deze rubriek zijn de frequenties van bijwerkingen als volgt gedefinieerd: Zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

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

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

Zelden: andere hemorragische verschijnselen (bijv. gynaecologische bloedingen, maagdarmbloedingen en andere mucosale of cutane bloedingen) (zie onder rubriek 4.4 'Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik', *Voorzorgsmaatregelen, Hemorragie*)

Zenuwstelselaandoeningen

Zelden: psychomotore rusteloosheid/akathisie (zie rubriek 4.4)

Zeer zelden: serotoninesyndroom

Niet bekend: hoofdpijn, duizeligheid, kortstondige abnormale bewegingen (bijv. zenuwtrekken, ataxie, tremor, myoclonus), convulsies

Oogaandoeningen

Niet bekend: abnormale visus (bijv. troebel zicht, mydriasis)

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Zelden: longverschijnselen (waaronder ontstekingsprocessen met uiteenlopende histopathologie en/of fibrose). Dyspneu is mogelijk het enige voorafgaande symptoom.

Niet bekend: dyspneu, geeuwen

Maagdarmsstelselaandoeningen

Niet bekend: maagdarmsstoornissen (bijv. diarree, misselijkheid, braken, dyspepsie, dysfagie, smaakstoornis), droge mond

Nier- en urinewegaandoeningen

Niet bekend: Urineretentie, mictiefrequentie

Centrafarm B.V., Etten-Leur, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Fluoxetine CF 20, dispergeerbare tabletten 20 mg	RVG 24609	
20 mg fluoxetine		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1-10

Huid- en onderhuidaandoeningen

Zeer zelden: erythema multiforme, die kan uitmonden in Stevens-Johnsons-syndroom of toxische epidermale necrolyse (syndroom van Lyell)

Niet bekend: fotosensitiviteit, alopecie, zweten, ecchymose

Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen

Niet bekend: artralgie, myalgie

Voedings- en stofwisselingsstoornissen

Zelden: hyponatriëmie (met inbegrip van een serumnatriumgehalte onder 110 mmol/l)*

Niet bekend: anorexie

Infecties en parasitaire aandoeningen

Niet bekend: faryngitis

Bloedvataandoeningen

Niet bekend: vasodilatatie, posturale hypotensie

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Niet bekend: koude rillingen, vermoeidheid (bijv. slaperigheid, sufheid)

Immuunsysteemaandoeningen

Niet bekend: overgevoeligheid (bijv. pruritus, huiduitslag, urticaria, anafylactoïde reacties, vasculitis, serumziekte-achtige reacties, angio-oedeem) (zie rubriek 4.3 en 4.4)

Lever- en galaandoeningen

Zelden: abnormale leverfunctieonderzoeken

Zeer zelden: idiosyncratische hepatitis

Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen

Niet bekend: seksuele stoornissen (vertraagde of uitblijvende ejaculatie, anorgasmie), priapisme, galactorroe

Psychische stoornissen

Niet bekend: suïcidale ideevorming en suïcidaal gedrag**

Slaapstoornissen (bijv. abnormale dromen, slapeloosheid, slaperigheid), euforie, hallucinaties, manische reacties, verwardheid, agitatie, angst en verwante symptomen (bijv. nervositeit), verminderd concentratie- en denkvermogen (bijv. depersonalisatie), paniekaanvallen (deze symptomen kunnen door de onderliggende aandoening worden veroorzaakt).

*Hyponatriëmie is zelden gerapporteerd en leek na beëindiging van fluoxetine reversibel te zijn.

Sommige gevallen waren mogelijk het gevolg van het syndroom van inadequate secretie van antidiuretisch hormoon. Het merendeel van de meldingen had betrekking op oudere patiënten en patiënten die diuretica gebruikten of anderszins een laag circulerend volume hadden.

** 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.).

Onthoudingsverschijnselen na het stoppen van SSRI behandeling

Het staken van fluoxetine (vooral bij plotseling staken) kan vaak leiden tot onthoudingsverschijnselen. Duizeligheid, gevoelsstoornissen (waaronder paresthesie), slaapstoornissen (waaronder slapeloosheid en intense dromen), asthenie, agitatie of angst, misselijkheid en/of overgeven, tremor en hoofdpijn zijn

Centrafarm B.V., Etten-Leur, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Fluoxetine CF 20, dispergeerbare tabletten 20 mg	RVG 24609	
20 mg fluoxetine		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1-11

de meest gemelde bijwerkingen. Over het algemeen zijn deze gebeurtenissen mild tot matig en tijdelijk van aard; bij sommige patiënten kunnen ze echter ernstig en langdurig van aard zijn. Het wordt daarom aangeraden om, indien behandeling met fluoxetine niet meer noodzakelijk is, de behandeling geleidelijk te stoppen door de dosering af te bouwen (zie rubriek 4.2 en 4.4).

Kinderen en adolescenten

In pediatrie klinische onderzoeken werden suïcidegerelateerd gedrag (zoals suïcidepoging en suïcidale gedachten) en vijandigheid vaker waargenomen bij kinderen en adolescenten die met antidepressiva behandeld werden dan bij degenen die met placebo behandeld werden.

De veiligheid van fluoxetine is niet systematisch vastgesteld voor chronische behandeling gedurende meer dan 19 weken. In pediatrie klinische onderzoeken werden manische reacties, waaronder manie en hypomanie, gemeld (2,6% van de patiënten op fluoxetine versus 0% van de placebocontroles), die in de meerderheid van de gevallen leidde tot stopzetting van de behandeling. Deze patiënten hadden geen eerdere manische/hypomanische episodes in hun voorgeschiedenis.

Na 19 weken behandeling waren pediatrie proefpersonen, die in klinisch onderzoeksverband behandeld werden met fluoxetine, gemiddeld 1,1 cm minder gegroeid ($p=0,004$) en 1,1 kg minder in gewicht toegenomen ($p=0,008$) dan personen die placebo kregen. Geïsoleerde gevallen van groeiachterstand zijn ook tijdens klinisch gebruik gemeld. Geïsoleerde gevallen van bijwerkingen die mogelijk wijzen op een vertraagde seksuele rijping of seksuele dysfunctie zijn tijdens klinisch gebruik bij kinderen en jongeren gemeld. Fluoxetine was in pediatrie klinische onderzoeken geassocieerd met een vermindering in de alkalische fosfatasespiegels.

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.

4.9 Overdosering

Gevalen van overdosering van uitsluitend fluoxetine vertonen doorgaans een mild verloop. Bij overdosering zijn onder meer de volgende symptomen waargenomen: misselijkheid, braken, convulsies, cardiovasculaire dysfunctie, uiteenlopend van asymptomatische aritmieën tot hartstilstand, pulmonale dysfunctie en kenmerken van veranderd bewustzijnsniveau, variërend van opwinding tot coma. Sterfgevallen als gevolg van overdosering van uitsluitend fluoxetine hebben zich uiterst sporadisch voorgedaan. Bewaking van hart- en vitale functies wordt aanbevolen, evenals algemene symptomatische en ondersteunende maatregelen. Een specifiek antidotum is niet bekend.

Van geforceerde diurese, dialyse, hemodialyse en wisseltransfusie is weinig positief effect te verwachten. Geactiveerde kool, die met sorbitol kan worden gebruikt, kan even doeltreffend zijn als - of doeltreffender dan - braken of maagspoeling. Bij de behandeling van overdosering dient men er rekening mee te houden dat er meer geneesmiddelen in het spel kunnen zijn. 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 recentelijk hebben gebruikt.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Centrafarm B.V., Etten-Leur, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Fluoxetine CF 20, dispergeerbare tabletten 20 mg	RVG 24609	
20 mg fluoxetine		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1-12

Farmacotherapeutische groep: Antidepressiva, 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 heeft praktisch geen affiniteit voor receptoren zoals de α 1-, α 2- en β -adrenerge, serotonerge, dopaminerge, histamine-H₁- , muscarine- en GABA-receptoren.

Ernstige depressieve episoden: Er zijn klinische onderzoeken uitgevoerd met zowel een placebo- als een actieve controlegroep bij patiënten met ernstige depressieve episoden. Fluoxetine bleek, gemeten met de Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D), significant effectiever dan placebo. In deze onderzoeken gaf fluoxetine een significant hoger responspercentage (respons gedefinieerd als een afname van tenminste 50% in de HAM-D score) en percentage remissie, vergeleken met placebo.

Dosis-respons: In de vaste dosisstudies bij patiënten met een ernstige depressie werd een vlakke dosis-respons curve gevonden, die geen aanwijzingen geeft voor een voordeel wat betreft werkzaamheid van doseringen, die hoger zijn dan aanbevolen. Klinische ervaring laat echter zien dat optitratie voor sommige patiënten mogelijk heilzaam kan zijn.

Obsessief-compulsieve stoornis: In kortlopende onderzoeken (minder dan 24 weken) bleek fluoxetine significant effectiever dan placebo. Bij een dosering van 20 mg per dag was een therapeutisch effect meetbaar, maar hogere doseringen (40 of 60 mg per dag) leverden een hoger responspercentage op. De werkzaamheid is niet aangetoond in onderzoeken van lange duur (drie verlengingsfasen van kortlopende onderzoeken en een recidive-preventieonderzoek).

Boulimia nervosa: In kortlopende onderzoeken (minder dan 16 weken) bij poliklinische patiënten die voldeden aan de DSM-III-R-criteria voor boulimia nervosa, bleek fluoxetine bij een dosering van 60 mg per dag significant effectiever in het verminderen 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 bij patiënten die voldeden aan de diagnostische criteria voor premenstruele dysforische stoornis (PMDD) volgens DSM-IV. Patiënten werden tot het onderzoek toegelaten indien hun symptomen dermate ernstig waren dat deze hen in het sociaal en beroepsmatig functioneren en in hun relaties met anderen belemmerden. Patiënten die orale anticonceptiva gebruikten, werden niet toegelaten. In het eerste onderzoek, waarin gedurende 6 cycli elke dag 20 mg werd ingenomen, werd verbetering geconstateerd in de primaire parameter voor werkzaamheid (prikkelbaarheid, angst en dysforie). In het tweede onderzoek, waarin gedurende 3 cycli alleen in de luteale fase medicatie werd ingenomen (20 mg per dag gedurende 14 dagen), werd eveneens verbetering gezien in de primaire parameter voor werkzaamheid (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): Klinische onderzoeken bij kinderen en adolescenten van 8 jaar of ouder zijn tegen placebo uitgevoerd. Fluoxetine liet in een dosis van 20 mg zien significant effectiever te zijn dan placebo in twee kortdurende hoofdstudies, zoals gemeten door een afname van de totale scores op de "Childhood Depression Rating Scale-Revised" (CDRS-R) en de scores van de "Clinical Global Impression of Improvement" (CGI-I). In beide studies voldeden patiënten aan de criteria voor matige tot ernstige MDD (DSM-III of DSM-IV) tijdens drie verschillende beoordelingen door praktiserende kinderpsychiaters. De werkzaamheid in de fluoxetine-onderzoeken kan afhankelijk zijn van de inclusie van een geselecteerde patiëntengroep (degenen, die

Centrafarm B.V., Etten-Leur, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Fluoxetine CF 20, dispergeerbare tabletten 20 mg	RVG 24609	
20 mg fluoxetine		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1-13

niet binnen 3-5 weken spontaan herstelden en bij wie de depressie aan bleef houden ondanks een aanzienlijke mate van aandacht). Er zijn slechts beperkte gegevens over veiligheid en werkzaamheid na 9 weken. Over het algemeen was de werkzaamheid van fluoxetine bescheiden. De responspercentages (het primaire eindpunt, gedefinieerd als een afname van 30% van de CDRS-R score) liet een significant verschil zien in één van de twee hoofdstudies (58% voor fluoxetine versus 32% voor placebo, P=0,013 en 65% voor fluoxetine versus 54% voor placebo, P=0,093). In deze twee studies was de gemiddelde absolute verandering in CDRS-R vanaf baseline tot het eindpunt 20 voor fluoxetine en 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 maag-darmkanaal geabsorbeerd. De biologische beschikbaarheid wordt niet door voedselinname beïnvloed.

Distributie

Fluoxetine wordt in hoge mate aan serumeiwitten gebonden (ca. 95%) en heeft een groot verdelingsvolume (20-40 l/kg). Na enkele weken behandeling worden 'steady-state' plasmaconcentraties bereikt. 'Steady-state' concentraties na langdurige toediening komen overeen met de concentraties gemeten na 4 tot 5 weken.

Metabolisme

Fluoxetine heeft een niet-lineaire farmacokinetiek met een 'first-pass' effect door de lever. De maximale plasmaconcentratie wordt in 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 tot de actieve metaboliet norfluoxetine (demethylfluoxetine), door demethylering.

Eliminatie

De eliminatiehalfwaardetijd van fluoxetine is 4 tot 6 dagen en die van norfluoxetine 4 tot 16 dagen. Deze lange halfwaardetijden zijn verantwoordelijk voor de aanhoudende aanwezigheid van het middel in het lichaam gedurende 5-6 weken na stoppen. De uitscheiding vindt voornamelijk plaats (ca. 60%) via de nieren. Fluoxetine wordt uitgescheiden in moedermelk.

Risicogroepen

- Ouderen: Bij gezonde ouderen zijn de farmacokinetische parameters niet gewijzigd in vergelijking met jongere personen.
- Kinderen en adolescenten: De gemiddelde fluoxetineconcentratie bij kinderen is ongeveer tweemaal zo hoog als de concentratie bij adolescenten en de gemiddelde norfluoxetineconcentratie anderhalf maal. Steady-state plasmaconcentraties zijn afhankelijk van het lichaamsgewicht en zijn hoger in kinderen met een laag gewicht (zie rubriek 4.2). Net als bij volwassenen accumuleren fluoxetine en norfluoxetine uitgebreid na meervoudige orale dosering; steady-state concentraties werden binnen 3-4 weken bereikt met een dagelijkse dosering.
- Leverinsufficiëntie: In geval van leverinsufficiëntie (alcoholische cirrose) zijn de halfwaardetijden van fluoxetine en norfluoxetine verlengd tot 7, respectievelijk 12 dagen. Een lagere dosis of een minder frequente dosering moet dan worden overwogen.
- Nierinsufficiëntie: Na toediening van een enkelvoudige dosis fluoxetine bij patiënten met een lichte, matige of volledige nierinsufficiëntie (anurie) zijn de farmacokinetische parameters onveranderd in vergelijking met gezonde vrijwilligers. Echter, na herhaalde toediening kan een verhoging van de 'steady-state' plasmaconcentratie worden waargenomen.

Centrafarm B.V., Etten-Leur, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Fluoxetine CF 20, dispergeerbare tabletten 20 mg	RVG 24609	
20 mg fluoxetine		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1-14

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

In vitro onderzoeken of dierstudies verschaffen geen aanwijzingen voor carcinogeniciteit, mutageniciteit of verminderde vruchtbaarheid.

In een juveniel toxicologisch onderzoek met CD-ratten, leidde toediening van 30 mg/kg/dag fluoxetinehydrochloride op 21-90 dagen na de geboorte tot onomkeerbare testiculaire degeneratie en necrose, epididymale epitheliale vacuolatie, onrijpheid en inactiviteit van de vrouwelijke voortplantingsorganen en verminderde vruchtbaarheid. Vertraging van de seksuele rijping trad op bij mannetjes (10 en 30 mg/kg/dag) en vrouwtjes (30 mg/kg/dag). De relevantie van deze waarnemingen voor mensen is niet bekend. Ratten die 30 mg/kg toegediend kregen hadden ook kortere femurs in vergelijking met controles en skeletspierdegeneratie, necrose en regeneratie. Met 10 mg/kg/dag werden plasmaspiegels bereikt die ongeveer 0,8-8,8 keer (fluoxetine) en 3,6-23,2 keer (norfluoxetine) hoger waren dan de spiegels die normaal gesproken worden waargenomen bij pediatrische patiënten. Met 3 mg/kg/dag werden plasmaspiegels bij dieren bereikt, die ongeveer 0,04-0,5 keer (fluoxetine) en 0,3-2,1 keer (norfluoxetine) zo hoog waren als wat normaal gesproken bij pediatrische patiënten bereikt wordt.

Een studie in juveniele muizen suggereerde dat remming van de serotonine transporter de toename in botformatie verhindert. Deze observatie lijkt ondersteund te worden door klinische observaties. De omkeerbaarheid van dit effect is niet vastgesteld.

Een andere studie bij juveniele muizen (behandeld gedurende 4-21 dagen na de geboorte) heeft aangetoond dat remming van de serotonine transporter langdurige effecten heeft op het gedrag van de muizen. Het is niet bekend of dit effect omkeerbaar is. De klinische relevantie hiervan is niet vastgesteld.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Lactose monohydraat, microkristallijne cellulose (E460), magnesiumstearaat (E470b), colloïdaal watervrij silica (E551).

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

5 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30 °C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

PVC/PVDC/Al doordrukstrips.

Centrafarm B.V., Etten-Leur, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
<i>Fluoxetine CF 20, dispergeerbare tabletten 20 mg</i>	<i>RVG 24609</i>	
20 mg fluoxetine		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1-15

Doosjes met 12, 14, 20, 28, 30, 50, 60, 70, 90, 98 of 100 tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Alle ongebruikte producten en afvalstoffen dienen te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

Centrafarm B.V.
Nieuwe Donk 3
4879 AC Etten-Leur
Nederland

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

Fluoxetine CF 20, dispergeerbare tabletten 20 mg is in het register ingeschreven onder RVG 24609

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

1 mei 2002

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste volledige herziening: 8 januari 2009.

Laatste gedeeltelijke herziening betreft rubrieken 3 en 4.2: 30 mei 2011