


Fluoxetine Actavis 20 mg, capsules	RVG 26816	
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken		Rev.nr. 1101 Pag. 1 van 10

1. NAAM VAN HET PRODUCT

Fluoxetine Actavis 20 mg

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Fluoxetine 20 mg als fluoxetinehydrochloride

Voor hulpstoffen zie rubriek 6.1

3. FARMACEUTISCHE VORM

Harde capsule. Formaat 3, harde gelatine capsule, lichtgroene bovenkant en gele onderkant. Gemarkeerd met "C" op de ene helft, en "FX" op de andere helft van de capsule.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Ernstige depressieve episoden

- Obsessief-compulsieve stoornis (OCS)
- Boulimia nervosa: Fluoxetine Actavis is geïndiceerd als aanvulling op psychotherapie, om vraatzucht en braken te verminderen

4.2 Dosering en wijze van toediening

Kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar:

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

Alleen geschikt voor orale toediening bij volwassenen.


Ernstige depressieve episoden:

Volwassenen en ouderen: 20 mg per dag tot 60 mg per dag. De aanbevolen begin dosering is 20 mg per dag. Hoewel de kans op bijwerkingen bij hogere doseringen mogelijk groter is, kan na 3 weken dosisverhoging overwogen worden, als er geen respons is opgetreden.

In overeenstemming met de consensus verklaring van de WHO dient behandeling met antidepressiva minstens 6 maanden te worden voortgezet.

Obsessief-compulsieve stoornis

Volwassenen en ouderen: 20 mg per dag tot 60 mg per dag. De aanbevolen begin dosering is 20 mg per dag. Hoewel de kans op bijwerkingen bij hogere doseringen mogelijk groter is, kan na 2 weken dosisverhoging overwogen worden, als er geen respons is opgetreden. Als na 10 weken geen verbetering is opgetreden, dient de behandeling met fluoxetine heroverwogen te worden. Als een goede therapeutische respons is verkregen, kan de behandeling worden voortgezet met een dosering die is aangepast aan de individuele patiënt. Er zijn geen systematische studies uitgevoerd die aantonen hoe lang fluoxetine behandeling dient te worden voortgezet. OCS is echter een chronische aandoening, het is daarom redelijk om voortzetting van de behandeling langer dan 10 weken te overwegen bij patiënten die

Fluoxetine Actavis 20 mg, capsules	RVG 26816	
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr. 1101 Pag. 2 van 10	

positief reageren op de behandeling. Aanpassingen in de doseringen dienen voorzichtig en per individuele patiënt te worden uitgevoerd om patiënten op de laagste effectieve dosering te houden. De noodzaak van de behandeling dient regelmatig geëvalueerd te worden. Sommige klinici raden gelijktijdige gedrags-psychotherapie aan bij patiënten die goed reageren op farmacotherapie.

Lange-termijn effectiviteit (langer dan 24 weken) is niet aangetoond bij OCS.

Boulimia nervosa:

Volwassenen en ouderen: De aanbevolen dosering is 60 mg per dag. Lange-termijn effectiviteit (langer dan 3 maanden) is niet aangetoond bij boulimia nervosa.

Alle indicaties

De aanbevolen dosering kan verhoogd of verlaagd worden. Doseringen boven 80 mg per dag zijn niet systematisch geëvalueerd.

Fluoxetine Actavis kan als éénmalige dosis, of in verdeelde doses worden ingenomen, tijdens de maaltijd of tussen de maaltijden in.

Als de behandeling wordt gestopt blijft de actieve werkzame stof nog weken in het lichaam aanwezig. Hiermee dient rekening te worden gehouden bij starten of stoppen van de behandeling. Het langzaam afbouwen van de dosis is bij de meeste patiënten niet nodig.

Ouderen:

Voorzichtigheid is geboden bij verhoging van de dosering en de dagelijkse dosering dient over het algemeen niet hoger te zijn dan 40 mg per dag. De maximaal aanbevolen dosering is 60 mg per dag.

Een lagere of minder frequente dosering (bijv. 20 mg om de dag) dient te worden overwogen bij patiënten met leverfalen (zie 5.2 Farmacokinetische eigenschappen) en bij patiënten die gelijktijdig medicatie gebruiken die interacties met fluoxetine kunnen veroorzaken (zie 4.5 Interacties).


4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor fluoxetine of voor één van de hulpstoffen.

Monoamine Oxidase remmers: Gevallen van ernstige en soms fatale reacties zijn gemeld bij patiënten die een SSRI gebruiken in combinatie met een monoamine oxidase remmer (MAO-remmers) en bij patiënten die recent gestopt zijn met een SSRI en zijn begonnen met een MAO-remmer. De behandeling met Fluoxetine Actavis kan pas 2 weken na het stoppen met een irreversibele MAO-remmer gestart worden.

In sommige gevallen ontstonden klachten die lijken op het serotonine syndroom (dat kan lijken op en gediagnosticeerd kan worden als maligne neuroleptica syndroom). Patiënten met dergelijke reacties kunnen baat hebben bij cyproheptadine of dantroleen. Symptomen van een geneesmiddelinteractie met een MAO-remmer kunnen zijn: hyperthermie, rigiditeit, myoclonie, autonome instabiliteit met mogelijk snelle fluctuaties in vitale functies, veranderingen in de geestelijke toestand zoals verwardheid, prikkelbaarheid, extreme agitatie die zich kan ontwikkelen tot delirium en coma.

Fluoxetine is daarom gecontraïndiceerd in combinatie met een niet-selectieve MAO-remmer. Evenzo moeten minstens 5 weken verstreken zijn na het stoppen van behandeling met fluoxetine voor het starten met een MAO-remmer. Als Fluoxetine Actavis chronisch werd voorgeschreven en/of in hoge doseringen, dient een langer interval te worden overwogen.

Fluoxetine Actavis 20 mg, capsules	RVG 26816	
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken		Rev.nr. 1101 Pag. 3 van 10

De combinatie wordt niet aanbevolen. Behandeling met fluoxetine kan de eerstvolgende dag na staken van een reversibele MAO-remmer (bijv. moclobemide) worden gestart.

4.4 Speciale waarschuwingen en bijzondere voorzorgen bij gebruik

Gebruk bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar:

Fluoxetine Actavis 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.

Waarschuwingen:

Rash en allergische reacties: Rash, anafylactoïde reacties en progressieve systemische reacties, soms ernstig (als de huid, nieren, lever of longen zijn betrokken) zijn gemeld. Het gebruik van fluoxetine dient te worden gestaakt, als geen andere oorzaak voor het optreden van huiduitslag of andere allergische verschijnselen kan worden gevonden.

Voorzorgen:

Convulsies: Convulsies zijn een mogelijk risico bij antidepressiva. Zoals andere antidepressiva dient de behandeling met fluoxetine daarom voorzichtig te worden gestart bij patiënten met convulsies in de anamnese. De behandeling moet gestaakt worden als een patiënt convulsies ontwikkelt of als de frequentie van de convulsies toeneemt. Fluoxetine dient te worden vermeden bij patiënten met instabiele convulsie stoornissen/ epilepsie en patiënten met gecontroleerde epilepsie dienen zorgvuldig te worden gecontroleerd.


Manie: Antidepressiva dienen voorzichtig te worden gebruikt bij patiënten bij wie ooit manie/hypermanie is opgetreden. Zoals bij alle antidepressiva, moet fluoxetine gestaakt worden als een patiënt manisch wordt.

Lever- en nierfunctie: Fluoxetine wordt grotendeels gemetaboliseerd in de lever en de metabolieten worden renaal uitgescheiden. Een lagere dosering, bijv. een alternerende dagdosering, wordt aangeraden bij patiënten met significant leverfalen. Bij 20 mg fluoxetine per dag gedurende 2 maanden, lieten patiënten met ernstig nierfalen (GFR < 10 ml/min) waarbij dialyse nodig is, geen verschil zien in plasmaspiegels fluoxetine of norfluoxetine, vergeleken met controles met een normale nierfunctie.

Hartziekte: Geen geleidingsafwijkingen die resulteerden in hartblock zijn vastgesteld in het ECG van 312 patiënten die fluoxetine kregen in dubbelblinde clinical trials. Klinische ervaring is echter beperkt bij acute hartziekten; voorzichtigheid is daarom raadzaam.

Gewichtsverlies: Gewichtsverlies kan optreden bij patiënten die fluoxetine gebruiken, maar is meestal evenredig met het uitgangslichaamsgewicht.

Diabetes: Bij diabetespatiënten kan behandeling met een SSRI de glykemische controle beïnvloeden. Gedurende de therapie met fluoxetine is hypoglykemie opgetreden en na stoppen van de therapie is hyperglykemie gemeld. De dosering van insuline en/of orale antidiabetica dient mogelijk te worden aangepast.

Fluoxetine Actavis 20 mg, capsules	RVG 26816	
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr. 1101 Pag. 4 van 10	

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 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.


Haemorrhagie: Er zijn meldingen van bloedingafwijkingen van de huid, zoals ecchymosis en purpura bij SSRI's. Ecchymosis is gemeld als een weinig voorkomend verschijnsel tijdens behandeling met fluoxetine. Andere hemorragische verschijnselen (bijv. gynaecologische bloedingen en gastro-intestinale bloedingen) zijn zelden gemeld.

Voorzichtigheid wordt aangeraden bij patiënten die SSRI's gebruiken, vooral bij gelijktijdig gebruik van orale anticoagulantia, geneesmiddelen die de functie van bloedplaatjes beïnvloeden (bijv. atypische antipsychotica zoals clozapine, fenothiazines, de meeste TCA's, aspirine, NSAID's) of andere geneesmiddelen die het risico van bloedingen verhogen en bij patiënten die bloedingstoornissen in de anamnese hebben.

Electroconvulsieve Therapie (ECT): Er zijn zeldzame meldingen van verlengde convulsies bij patiënten die fluoxetine gebruiken en een ECT behandeling ondergaan. Voorzichtigheid wordt daarom aangeraden.

St. Janskruid: Een toename van serotonerge effecten, zoals het serotonine syndroom, kan optreden als selectieve serotonine heropname remmers en kruiden preparaten met St. Janskruid (*Hypericum perforatum*) samen worden gebruikt.

In zeldzame gevallen zijn ontwikkeling van het serotonine syndroom of verschijnselen die lijken op het maligne neuroleptica syndroom gemeld bij de behandeling met fluoxetine, vooral wanneer het gegeven wordt in combinatie met andere serotonerge (o.a. L-tryptofaan) en neuroleptische geneesmiddelen. Aangezien deze syndromen kunnen resulteren in potentieel levensbedreigende omstandigheden, dient

Fluoxetine Actavis 20 mg, capsules	RVG 26816	
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr. 1101 Pag. 5 van 10	

behandeling met fluoxetine te worden gestaakt als zulke verschijnselen (gekenmerkt door combinaties van symptomen zoals hyperthermie, rigiditeit, myoclonie, autonome instabiliteit met mogelijk snelle fluctuaties in vitale functies, veranderingen in de geestelijke toestand zoals verwardheid, prikkelbaarheid, extreme agitatie die zich kan ontwikkelen tot delirium en coma) zich voordoen en aanvullende symptomatische behandeling dient te worden gestart.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Halfwaardetijd: Er dient rekening te worden gehouden met de lange eliminatie halfwaardetijden van zowel fluoxetine als norfluoxetine (zie Farmacokinetische eigenschappen) bij het beoordelen van farmacodynamische en farmacokinetische geneesmiddeleninteracties (bijv. bij de overgang van fluoxetine naar andere antidepressiva).

Mono-amine oxidase remmers: (zie 'Contra-indicaties'). Niet aanbevolen combinaties: MAO-A remmer (zie rubriek 4.3)

Voorzichtigheid voor gebruik bij de volgende combinaties:

MAO-B remmer (selegiline): risico op serotoninesyndroom. Klinische monitoring wordt aanbevolen.

Fenytoïne: Veranderingen in bloedspiegels zijn waargenomen bij combinatie met fluoxetine. In sommige gevallen zijn verschijnselen van toxiciteit opgetreden. Overweeg om behoudende doseringsschema's te gebruiken voor fenytoïne en om de klinische conditie te volgen.


Serotonerge geneesmiddelen: Gelijktijdig gebruik van serotonerge geneesmiddelen (bijv. tramadol, triptanen) kan het risico van het serotoninesyndroom verhogen. Gebruik met triptanen verhoogt bovendien het risico van coronaire vasoconstrictie en hypertensie.

Lithium en tryptofaan: Er zijn meldingen van het serotoninesyndroom bij gelijktijdig gebruik van SSRI's met lithium of tryptofaan en daarom is voorzichtigheid op z'n plaats bij gelijktijdig gebruik van deze geneesmiddelen met fluoxetine. Als fluoxetine wordt gebruikt in combinatie met lithium is meer zorgvuldige en meer frequente klinische monitoring vereist.

CYP2D6 iso-enzym: Omdat bij het metabolisme van fluoxetine (zoals bij tricyclische antidepressiva en andere serotonerge antidepressiva) het hepatische cytochroom CYP2D6 iso-enzymstelsel betrokken is, kan gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen die ook door dit enzymstelsel worden gemetaboliseerd tot geneesmiddeleninteracties leiden. Bij gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen die voornamelijk gemetaboliseerd worden door dit iso-enzym en die een nauwe therapeutische breedte hebben (zoals flecaïnide, encainide, carbamazepine en tricyclische antidepressiva) dient met deze geneesmiddelen te worden gestart in een lage een dosering of de dosering zoveel mogelijk worden verlaagd. Dit geldt ook als fluoxetine in de afgelopen 5 weken is gebruikt.

Orale anticoagulantia: Veranderingen in anticoagulant effecten (laboratoriumwaarden en/of klinische functies en symptomen), zonder een duidelijk patroon, maar met een toegenomen bloedingsneiging zijn af en toe gemeld als fluoxetine werd toegediend in combinatie met orale anticoagulantia (zie 'Voorzorgen' Hemorragie).

Elektroconvulsieve Therapie (ECT): Er zijn zeldzame meldingen van verlengde convulsies bij patiënten die fluoxetine gebruiken en een ECT behandeling ondergaan. Voorzichtigheid wordt daarom aangeraden.

Fluoxetine Actavis 20 mg, capsules	RVG 26816	
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken		Rev.nr. 1101 Pag. 6 van 10

Alcohol: In officiële testen verhoogde fluoxetine de bloedspiegels van alcohol niet en versterkte het de effecten van alcohol ook niet. De combinatie van behandeling met SSRI's en alcohol is echter niet aan te raden.

St. Janskruid: Zoals bij andere SSRI's kunnen farmacodynamische interacties optreden tussen fluoxetine en het kruidenmiddel St. Janskruid (*Hypericum perforatum*). De bijwerkingen kunnen door deze interacties mogelijk toenemen.

4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap:

Gegevens van een groot aantal zwangerschappen laten geen teratogeen effect van fluoxetine zien. Fluoxetine kan worden gebruikt tijdens de zwangerschap, maar voorzichtigheid is geboden, vooral tijdens het laatste deel van de zwangerschap en net voor het begin van de bevalling, omdat de volgende effecten zijn waargenomen bij neonaten: prikkelbaarheid, tremor, hypotonie, aanhoudend huilen en problemen met zuigen en slapen.

Deze symptomen kunnen duiden op serotonerge effecten of op een onttrekingsyndroom. De tijd voordat deze symptomen optreden en hoe lang ze aanhouden is mogelijk gerelateerd aan de lange halfwaardetijd van fluoxetine (4-6 dagen) en de actieve metabooliet norfluoxetine (4 tot 16 dagen).

Epidemiologische gegevens hebben gesuggereerd dat het gebruik van SSRI's tijdens de zwangerschap, met name in de late zwangerschap, kan het risico van persisterende pulmonale hypertensie te verhogen bij de pasgeborene (PPHN). Het waargenomen risico was ongeveer 5 gevallen per 1000 zwangerschappen. In de algemene populatie ontstaan 1 tot 2 gevallen van PPHN per 1000 zwangerschappen.

Sommige epidemiologische studies wijzen op een verhoogd risico van geassocieerde cardiovasculaire defecten met het gebruik van fluoxetine tijdens het eerste trimester. Het mechanisme is onbekend. Over het geheel genomen suggereren de gegevens dat het risico van het hebben van een kind met een cardiovasculair defect als de moeder fluoxetine heeft gebruikt is in de regio van 2 / 100 vergeleken met een verwacht aantal van zulke defecten van ongeveer 1 / 100 in de algemene bevolking.

Lactatie:

Het is bekend dat fluoxetine en zijn metabooliet norfluoxetine in de moedermelk terecht komen. Bijwerkingen zijn gemeld bij zuigelingen die borstvoeding kregen. Als behandeling met fluoxetine als noodzakelijk wordt beschouwd, dient staken van de borstvoeding te worden overwogen; bij voortzetting van de borstvoeding dient echter de laagste effectieve dosering fluoxetine te worden voorgeschreven.

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


Ondanks dat uit onderzoek bij gezonde vrijwilligers blijkt dat fluoxetine geen invloed heeft op de psychomotorische functies, dient rekening te worden gehouden met het feit dat elke psychoactieve stof het beoordelingsvermogen of de rijvaardigheid kan beïnvloeden. Daarom dienen patiënten geadviseerd te worden om autorijden en het bedienen van gevaarlijke machines te vermijden tot ze er redelijk zeker van zijn dat hun verrichtingen niet worden beïnvloed.

4.8 Bijwerkingen

Ongewenste effecten kunnen afnemen in intensiteit en frequentie na langdurig gebruik en leiden over het algemeen niet tot beëindiging van de therapie.

Zoals ook bij andere SSRI's kunnen de volgende bijwerkingen voorkomen:

Lichaam algemeen: Overgevoeligheid (bijv. pruritus, rash, urticaria, anafylactoïde reacties, vasculitis, een op serumziekte lijkende reactie, angio-oedeem) (zie 'Contra-indicaties' en 'Waarschuwingen'), rillingen, serotonine syndroom, fotosensitiviteit, zeer zelden toxische epidermale necrolyse (Lyell syndroom).

Fluoxetine Actavis 20 mg, capsules	RVG 26816	
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken		Rev.nr. 1101 Pag. 7 van 10

Spijvertering: Maagdarmklachten (bijv. diarree, misselijkheid, braken, dyspepsie, dysfagie, smaakveranderingen) en een droge mond. Abnormale leverfunctietesten zijn zelden gemeld. Zeer zelden is idiosyncratische hepatitis gemeld.

Centraal zenuwstelsel: Hoofdpijn, slaapstoornissen (bijv. abnormale dromen, insomnia), duizeligheid, anorexia, vermoeidheid (bijv. slaperigheid, sufheid), euforie, voorbijgaande abnormale bewegingen (trillen, ataxie, tremor, myoclonie), convulsies en psychomote rusteloosheid. Hallucinaties, manische reactie, verwardheid, agitatie, angst en verwante symptomen (bijv. nervositeit), verminderde concentratie en verstoord denken (bijv. depersonalisatie), paniekaanvallen (deze symptomen kunnen veroorzaakt worden door een onderliggende ziekte), zeer zelden komt het serotonine syndroom voor.

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

Urogenitaal stelsel: urinaire retentie, frequente urinelozing.

Voortplantingsstoornissen: seksuele dysfunctie (vertraagde of afwezige ejaculatie, anorgasmie), priapisme en galactorroe.

Overige: Alopecia, geeuwen, abnormaal gezichtsvermogen (bijv. wazig zien, mydriasis), transpireren, vasodilatatie, artralgie, myalgie, orthostatische hypotensie, ecchymosis. Andere bloedingverschijnselen (bijv. gynaecologische bloedingen, gastro-intestinale bloedingen en andere cutane of mucosale bloedingen) zijn zelden gemeld (zie 'Voorzorgen', Haemorragie).

Hyponatriëmie: Hyponatriëmie (waaronder natriumspiegels lager dan 110 mmol/l) is zelden gemeld en bleek reversibel als fluoxetine werd gestaakt. In sommige gevallen was sprake van het 'syndroom of inappropriate antidiuretic hormone secretion' (SIADH). De meeste van deze gevallen deden zich voor bij oudere patiënten en bij patiënten behandeld met diuretica of als op een andere manier een volumetekort bestond.


Ademhalingsorganen: pharyngitis, dyspnoe. Pulmonaire verschijnselen (waaronder inflammatoire processen van verschillende histopathologie en/of fybrose) zijn zelden gemeld. Dyspnoe zou het enige aanhoudende symptoom kunnen zijn.

Klasse-effecten

Epidemiologische studies, vooral uitgevoerd bij patiënten van 50 jaar en ouder, tonen een verhoogd risico op botbreuken bij patiënten die SSRI's en TCA's gebruiken. Het mechanisme die leidt tot dit risico is onbekend.

Bij het stoppen van de behandeling zijn onttrekkingsverschijnselen in verband gebracht met SSRI's, hoewel de beschikbare bewijzen niet aantonen dat dit wordt veroorzaakt door afhankelijkheid. De bijbehorende verschijnselen zijn onder meer duizeligheid, paresthesie, hoofdpijn, angst en misselijkheid. De meeste onttrekkingsverschijnselen zijn mild en van voorbijgaande aard. Fluoxetine is slechts zelden in verband gebracht met dergelijke symptomen. De plasmaconcentraties van fluoxetine en norfluoxetine nemen geleidelijk af bij het beëindigen van de therapie. Daarom is geleidelijk verminderen van de dosering bij de meeste patiënten niet nodig.

4.9 Overdosering

Fluoxetine Actavis 20 mg, capsules	RVG 26816	
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr. 1101 Pag. 8 van 10	

Gevallen van overdosering met fluoxetine alleen verlopen meestal mild. Tot de symptomen van overdosering behoren: misselijkheid, braken, convulsies, cardiovasculaire dysfunctie variërend van asymptomatische aritmieën tot hartstilstand, pulmonaire dysfunctie en symptomen van een veranderde toestand van het CZS variërend van excitatie tot coma. In zeer zeldzame gevallen is melding gemaakt van overlijden door een overdosering van fluoxetine alleen. Het monitoren van cardiale en vitale functies wordt aangeraden, samen met algemene symptomatische en ondersteunende maatregelen. Er is geen specifiek antidotum bekend.

Geforceerde diurese, dialyse, haemoperfusie en wissel-transfusie hebben waarschijnlijk weinig zin. Geactiveerde kool, dat gebruikt kan worden met sorbitol, kan even effectief zijn als of effectiever dan braken of lavage. Overweeg bij het behandelen van de overdosering de mogelijkheid dat meerdere geneesmiddelen betrokken zijn. Langdurige, nauwlettende observatie kan nodig zijn bij patiënten die grote hoeveelheden van een tricyclisch antidepressivum gebruiken, als ze ook fluoxetine nemen of dit in het recente verleden hebben gebruikt.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen


Fluoxetine is een selectieve serotonine heropname remmer. Deze heropname is waarschijnlijk verantwoordelijk voor het werkingsmechanisme. Fluoxetine heeft vrijwel geen affiniteit voor andere receptoren, zoals alfa1-, alfa 2-, beta-adrenerge, serotonerge, dopaminerge, histaminerge muscarine en GABA receptoren.

Ernstige depressieve episodes: Clinical trials zijn uitgevoerd versus placebo en actieve controles in patiënten met ernstige depressieve episodes. Fluoxetine Actavis bleek significant meer effectief dan placebo, gemeten volgens de Hamilton Depressie Schaal (HAM-D). In deze studies gaf Fluoxetine Actavis een significant hogere respons (gedefinieerd door een 50% afname in de HAM-D score) en remissie, vergeleken met placebo.

Obsessief-compulsieve stoornis: In korte termijn onderzoeken (korter dan 24 weken), bleek fluoxetine significant effectiever dan placebo. Er was een therapeutisch effect bij 20 mg per dag, maar hogere doseringen (40 of 60 mg per dag) gaven een hogere respons. In lange termijn studies (drie korte termijn studies met een verlengde fase en een terugval preventie studie) is de werkzaamheid niet aangetoond.

Boulimia nervosa: In korte termijn studies (korter dan 16 weken) in poliklinische patiënten die voldeden aan de DSM-III-R criteria voor boulimia nervosa, bleek fluoxetine significant effectiever dan placebo met een vermindering van vraatzucht en braken. Wat betreft de effectiviteit op lange termijn kan echter geen conclusie worden getrokken.

Twee placebo-gecontroleerde studies zijn uitgevoerd bij patiënten die voldeden aan de DSM IV diagnostische criteria voor Pre Menstruele Spanning (PMS). Patiënten werden geïncludeerd als zij in voldoende mate moeite hadden met het uitoefenen van hun sociale en beroepsfunctie of met relaties met anderen. Patiënten die orale anticonceptie gebruikten werden uitgesloten. In de eerste studie met een continue dagelijkse dosering van 20 mg gedurende 6 cycli, werd verbetering gezien in de primaire werkzaamheidparameter (prikkelbaarheid, angst, dysforie). In de tweede studie met intermitterende dosering tijdens de luteale fase (20 mg dagelijks gedurende 14 dagen) gedurende 3 cycli, werd verbetering gezien in de primaire werkzaamheid parameter (dagelijks bijgehouden score van de ernst van de problemen). Definitieve conclusies over de werkzaamheid en de duur van de behandeling kunnen echter niet uit deze studies getrokken worden.

Fluoxetine Actavis 20 mg, capsules	RVG 26816	
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken		Rev.nr. 1101 Pag. 9 van 10

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie:

Na orale toediening wordt fluoxetine goed geabsorbeerd vanuit het maagdarmkanaal. De biologische beschikbaarheid wordt niet beïnvloed door voeding.

Distributie:

Fluoxetine wordt in hoge mate gebonden aan plasma-eiwit (ongeveer 95%) en heeft een groot verdelingsvolume (Vd: 20-40 l/kg). Steady-state plasma concentraties worden bereikt na enkele weken doseren. Steady-state concentraties na langer doseren zijn gelijk aan de concentraties die gezien worden na 4 tot 5 weken.

Metabolisme:

Fluoxetine vertoont een niet-lineair farmacokinetisch profiel met een first- pass effect via de lever. Maximale plasmaspiegels worden over het algemeen 6 tot 8 uur na inname bereikt. Fluoxetine wordt in grote mate gemetaboliseerd door het polymorfe enzym CYP2D6. Fluoxetine wordt met name door de lever, middels demethylisatie, gemetaboliseerd tot de actieve metaboliet norfluoxetine (demethylfluoxetine).

Eliminatie:

De eliminatiehalfwaardetijd van fluoxetine is 4 tot 6 dagen en van norfluoxetine 4 tot 16 dagen. Deze lange halfwaardetijden veroorzaken de persistentie van dit middel tot 5-6 weken na staken van de therapie. Excretie vindt voornamelijk plaats via de nieren (ongeveer 60%). Fluoxetine gaat over in moedermelk.

Risico populaties:

Ouderen:

Gezonde ouderen vertonen dezelfde kinetische parameters als gezien worden bij jongeren.

Hepatische insufficiëntie:

Indien er sprake is van hepatische insufficiëntie (levercirrose als gevolg van alcoholgebruik), is de halfwaardetijd van fluoxetine en norfluoxetine verlengd tot resp. 7 en 12 dagen. Een lagere of minder frequente dosering dient te worden overwogen.

Nierinsufficiëntie:

Patiënten met een milde-, matige- tot ernstige (anurie) vorm van nierinsufficiëntie, vertoonden na éénmalige toediening van fluoxetine geen wijzigingen in farmacokinetische parameters ten opzichte van gezonde vrijwilligers. Na herhaalde toediening kan echter een verhoging van het steady state plateau van de plasmaconcentraties worden gezien.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek


Er is geen bewijs voor carcinogeniteit, mutageniteit of verminderde vruchtbaarheid in in-vitro of dierstudies.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen:

Gepregelatiniseerd maïszetmeel, colloïdaal siliciumanhydraat, magnesiumstearaat en talk.

De capsulewand bevat: quinolinegeel (E104), erythrosine (E127), indigotine (E132), titaandioxide (E171) en gelatine.

Fluoxetine Actavis 20 mg, capsules	RVG 26816	
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken		Rev.nr. 1101 Pag. 10 van 10

Het bedrukte inkt bevat: Shellac glazuur en zwart ijzeroxide (E172)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Niet bewaren boven de 25°C .

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Al/PVC transparante of witte ondoorzichtige doordrukstrips: 14, 20, 28, 30, 50, 60, 90 of 100 capsules /verpakking

HDPE -flacon met deksel: 28, 30, 50, 100, 250 of 500 capsules /verpakking.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in Nederland in de handel gebracht.

6.6 Instructies voor gebruik en verwerking

Geen speciale instructies.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN HANDEL BRENGEN

Actavis B.V.
Baarnsche Dijk 1
3741 LN Baarn

8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN HANDEL BRENGEN

RVG 26816 (Fluoxetine Actavis 20 mg, capsules)

9. DATUM VAN GOEDKEURING/VERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

27 november 2001

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE SAMENVATTING

Laatste gedeeltelijke herziening betreft rubriek 4.6 en 4.8: 14 maart 2011.