

FLUOXETINE 20 PCH dispergeerbare tabletten	
DEEL I : ALGEMENE GEGEVENS	Datum : 5 augustus 2010
Deel I.3.1: Productinformatie	Bladzijde : 1

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Fluoxetine 20 PCH, dispergeerbare tabletten 20 mg

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

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

Voor hulpstoffen zie 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Dispergeerbare tabletten

Beschrijving: een witte ronde tablet met aan beide zijden een breukstreep.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Depressieve episoden

Obsessieve-compulsieve stoornis

Boulimia nervosa: Fluoxetine 20 PCH is geïndiceerd als aanvulling op psychotherapie voor het verminderen van eetbuien en purgeergedrag.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Uitsluitend bestemd voor orale toediening aan volwassenen.

Depressieve episoden

Volwassenen en ouderen

20 mg per dag tot 60 mg per dag. Als aanvangsdosis wordt 20 mg per dag aanbevolen. Hoewel bij hogere doseringen het risico van ongewenste werkingen toeneemt, kan bij het uitblijven van respons na drie weken een dosisverhoging worden overwogen.

In overeenstemming met de consensusverklaring van de Wereldgezondheidsorganisatie (WHO) dient behandeling met antidepressiva ten minste 6 maanden te worden voortgezet.

Obsessieve-compulsieve stoornis

Volwassenen en ouderen

20 mg per dag tot 60 mg per dag. Als aanvangsdosis wordt 20 mg per dag aanbevolen. Hoewel bij

FLUOXETINE 20 PCH
dispergeerbare tabletten

DEEL I : ALGEMENE GEGEVENS
Deel I.3.1: Productinformatie

Datum : 5 augustus 2010
Bladzijde : 2

hogere doseringen het risico van bijwerkingen toeneemt, kan bij het uitblijven van respons na drie weken een dosisverhoging worden overwogen. Indien binnen 10 weken geen verbetering wordt waargenomen, moet de behandeling met fluoxetine worden heroverwogen. Na het bereiken van een goede therapeutische respons kan de behandeling worden voortgezet met een op de individuele patiënt afgestemde dosering. Al ontbreken systematische onderzoeken naar het antwoord op de vraag hoe lang behandeling met fluoxetine moet worden voortgezet, de obsessieve-compulsieve stoornis (OCD) is een chronische aandoening en het is 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 gedragspsychotherapie bij patiënten die goed op farmacotherapie reageren.

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

Boulimia nervosa

Volwassenen en ouderen

Een dosis van 60 mg per dag wordt aanbevolen.

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

Alle indicaties

De aanbevolen dosis kan worden verhoogd of verlaagd. Naar doseringen hoger dan 80 mg per dag is geen systematisch onderzoek verricht.

Fluoxetine kan als een enkele dosis per dag of verdeeld over meerdere doses worden toegediend en kan tijdens of tussen de maaltijden worden ingenomen.

Na beëindiging van de toediening blijven actieve bestanddelen van het geneesmiddel nog wekenlang in het lichaam aanwezig. Men dient dit bij aanvang of beëindiging van de behandeling in ogenschouw te nemen. Bij de meeste patiënten is geleidelijke afbouw van de dosering niet nodig.

Kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar

Fluoxetine PCH dient niet gebruikt te worden bij kinderen en adolescenten (zie rubriek 4.4)

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.

FLUOXETINE 20 PCH
dispergeerbare tabletten

DEEL I : ALGEMENE GEGEVENS
Deel I.3.1: Productinformatie

Datum : 5 augustus 2010
Bladzijde : 3

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

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor fluoxetine of voor één van de hulpstoffen.

Monoamine-oxidaseremmers: Fluoxetine is gecontra-indiceerd in combinatie met niet-selectieve (irreversibele) monoamine-oxidaseremmers (MAOI). 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 MAOI en bij patiënten bij wie medicatie met een SSRI recent is gestaakt en vervangen door medicatie met een MAOI.

In sommige gevallen werden symptomen waargenomen gelijkend op het serotoninesyndroom (dat op zijn beurt gelijkenis vertoont met het maligne neuroleptica syndroom en als zodanig kan worden gediagnosticeerd). Bij patiënten die dergelijke reacties ondervinden kunnen cyproheptadine of dantroleen een gunstige invloed hebben. Enkele symptomen van medicinale interactie met een MAOI zijn: hyperthermie, stijfheid, myoclonus, autonome instabiliteit, soms met snelle fluctuatie van levensfuncties, veranderingen in de mentale gesteldheid, zoals verwardheid, geïrriteerdheid en extreme agitatie die zich kan ontwikkelen tot delirium en coma.

Een behandeling met fluoxetine kan pas worden aangevangen twee weken nadat medicatie met een irreversibele MAOI is gestaakt. Omgekeerd moeten na het beëindigen van een behandeling met fluoxetine ten minste 5 weken verstrijken voordat met een MAOI kan worden begonnen. Indien fluoxetine langdurig is gebruikt en/of in een hoge dosering moet een langere periode overwogen worden.

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

4.4 Speciale waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Gebruik bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar. Fluoxetine PCH 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

FLUOXETINE 20 PCH
dispergeerbare tabletten

DEEL I : ALGEMENE GEGEVENS
Deel I.3.1: Productinformatie

Datum : 5 augustus 2010
Bladzijde : 4

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 suicide in de vroege stadia van het herstel kan toenemen.

Andere psychiatrische condities waarvoor fluoxetine wordt voorgeschreven kunnen ook geassocieerd worden met een toegenomen risico op aan suicide gerelateerde gebeurtenissen. Bovendien kunnen deze condities comorbide zijn met 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 suicide gerelateerde gebeurtenissen, of patiënten die voorafgaand aan het begin van de behandeling een significante mate van suïcidale ideeën vertonen, is bekend dat ze een groter risico lopen op het ontwikkelen van suïcidale gedachten of suicidepogingen 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.

Huidreacties 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.

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.

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.

FLUOXETINE 20 PCH
dispergeerbare tabletten

DEEL I : ALGEMENE GEGEVENS
Deel I.3.1: Productinformatie

Datum : 5 augustus 2010
Bladzijde : 5

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 bij diabetespatiënten hyperglykemie ontwikkeld. Het kan noodzakelijk zijn de dosering van insuline en/of orale antidiabetica aan te passen.

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, fenothiazines, de meeste tricyclische antidepressiva, acetylsalicylzuur, 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.

In zeldzame gevallen is melding gemaakt van serotoninesyndroom of van op het maligne neuroleptica 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

FLUOXETINE 20 PCH
dispergeerbare tabletten

DEEL I : ALGEMENE GEGEVENS
Deel I.3.1: Productinformatie

Datum : 5 augustus 2010
Bladzijde : 6

clusters van symptomen zoals hyperthermie, stijfheid, myoklonieën, instabiliteit van het autonome zenuwstelsel met snelle fluctuatie van de vitale functies, veranderingen in de mentale gesteldheid, zoals verwardheid, geïrriteerdheid en extreme agitatie die zich kan ontwikkelen tot delirium en coma). In zulke gevallen moet ondersteunende symptomatische behandeling worden ingezet.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

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.

Monoamine-oxidaseremmers: (Zie rubriek 4.3 "Contra-indicaties")

Niet-aanbevolen combinaties:

Selectieve (reversibele) MAOI-type A (zie rubriek 4.3 "Contra-indicaties")

Combinaties die voorzorgsmaatregelen vereisen bij gebruik:

Selectieve MAOI-type 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 een 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 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 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), aan te vangen met of bij te stellen tot een dosering aan de ondergrens van het aanbevolen doseringsbereik. Dit is ook van toepassing indien een patiënt tijdens de voorafgaande 5 weken fluoxetine heeft gebruikt.

FLUOXETINE 20 PCH
dispergeerbare tabletten

DEEL I : ALGEMENE GEGEVENS
Deel I.3.1: Productinformatie

Datum : 5 augustus 2010
Bladzijde : 7

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 "Speciale waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik", *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 het bloed-alcoholgehalte te verhogen noch het effect van alcohol te versterken. Echter, de combinatie van een SSRI behandeling met alcohol wordt 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 bijwerkingen.

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: geïrriteerdheid, tremor, hypotonie, aanhoudend huilen, moeite met zuigen of met slapen. Deze symptomen kunnen wijzen op zowel serotonerge effecten als onthoudingsverschijnselen. Het tijdstip 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 persistente pulmonale hypertensie bij de neonat (PPHN) kan verhogen. Het waargenomen risico was ongeveer 5 gevallen per 1000 zwangerschappen. In de algemene populatie komen 1 tot 2 gevallen van PPHN per 1000 zwangerschappen voor.

Borstvoeding

FLUOXETINE 20 PCH
dispergeerbare tabletten

DEEL I : ALGEMENE GEGEVENS
Deel I.3.1: Productinformatie

Datum : 5 augustus 2010
Bladzijde : 8

Van fluoxetine en zijn metaboliet 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 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 apparaten te vermijden, totdat zekerheid bestaat dat hun vermogen daartoe geen invloed ondervindt.

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.

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

Immuunsysteemaandoeningen

Overgevoeligheid (bijv. pruritus, huiduitslag, urticaria, anafylactoïde reacties, vasculitis, serumziekte-achtige reacties, angio-oedeem) (zie rubriek 4.3 "Contra-indicaties" en onder rubriek 4.4 "Speciale waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik").

Zenuwstelselaandoeningen

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).

Koude rillingen, hoofdpijn, slaapstoornissen (bijv. abnormale dromen, insomnia), duizeligheid, anorexia, vermoeidheid (bijv. slaperigheid, doezeligheid), euforie, kortstondige abnormale bewegingen (bijv. zenuwtrekken, ataxie, tremor, myoclonus), convulsies en psychomotore rusteloosheid. 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) en, zeer zelden, serotoninesyndroom.

Oogaandoeningen

Abnormale visus (bijv. vertroebelde visus, mydriasis).

Bloedvataandoeningen

Vasodilatatie, orthostatische hypotensie. Hemorragische verschijnselen (bijv. gynaecologische bloedingen, maagdarmbloedingen en andere mucosale of cutane bloedingen) zijn zelden gemeld (zie onder rubriek 4.4 "Speciale waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik", *Hemorragie*).

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Faryngitis, dyspnoe. Longverschijnselen (waaronder ontstekingsprocessen met uiteenlopende histopathologie en/of fibrose) zijn zelden gerapporteerd. Dyspnoe is mogelijk het enige voorafgaande

FLUOXETINE 20 PCH
dispergeerbare tabletten

DEEL I : ALGEMENE GEGEVENS
Deel I.3.1: Productinformatie

Datum : 5 augustus 2010
Bladzijde : 9

symptoom.

Maagdarmstelselaandoeningen

Maagdarmstoornissen (bijv. diarree, misselijkheid, braken, dyspepsie, dysfagie, smaakstoornis), droge mond. Zelden zijn abnormale uitslagen van leverfunctieonderzoeken gerapporteerd. Zeer zelden: hepatitis als gevolg van idiosyncrasie.

Huid- en onderhuidaandoeningen

Alopecia, ecchymosis, fotosensitiviteit en, zeer zelden, toxische epidermale necrolyse (syndroom van Lyell).

Bot-, skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen

Artralgie, myalgie.

Nier- en urinewegaandoeningen

Urineretentie, hoge mictiefrequentie.

Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen

Seksuele stoornissen (vertraagde of uitblijvende ejaculatie, anorgasmie), priapisme, galactorroe.

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Hyponatriëmie (met inbegrip van een serumnatriumgehalte onder 110 mmol/l) is zelden gerapporteerd en bleek na beëindiging van de fluoxetinemedicatie reversibel te zijn. Sommige van deze gevallen waren mogelijk het gevolg van het 'SIADH' (*syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion*). Het merendeel van de rapporten had betrekking op oudere patiënten en patiënten die diuretica gebruikten of anderszins een laag circulerend volume hadden. Geuwen, zweten.

In relatie met SSRI's zijn onthoudingsverschijnselen gemeld bij staken van de behandeling, hoewel de beschikbare gegevens niet suggereren dat deze te wijten kunnen zijn aan afhankelijkheid. Algemene symptomen zijn onder meer duizeligheid, paresthesie, hoofdpijn, angst en misselijkheid. De meeste van deze symptomen zijn licht en zelflimiterend. Fluoxetine is slechts zelden in verband gebracht met dergelijke symptomen. De plasmaconcentraties van fluoxetine en norfluoxetine nemen geleidelijk af na beëindiging van de therapie. Bij de meeste patiënten is geleidelijke afbouw van de dosering daarom niet nodig.

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 mechanismen 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

FLUOXETINE 20 PCH
dispergeerbare tabletten

DEEL I : ALGEMENE GEGEVENS
Deel I.3.1: Productinformatie

Datum : 5 augustus 2010
Bladzijde : 10

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

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 als de α 1-, α 2- en β -adrenerge, serotonerge, dopamine-, histamine- H_1 - , muscarine- en GABA-receptoren.

Depressieve episoden: Er zijn klinische onderzoeken, met zowel een placebo- als een actieve controlegroep, uitgevoerd bij patiënten met depressieve episoden. Fluoxetine bleek, gemeten naar 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.

Obsessieve-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 preventieonderzoek van recidieven).

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 zodanig 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

FLUOXETINE 20 PCH dispergeerbare tabletten	
DEEL I : ALGEMENE GEGEVENS	Datum : 5 augustus 2010
Deel I.3.1: Productinformatie	Bladzijde : 11

elke dag 20 mg werd ingenomen, werd verbetering geconstateerd in de primaire parameter voor werkzaamheid (geïrriteerdheid, 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 (in dit geval de 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.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Fluoxetine wordt na orale toediening goed vanuit het maagdarmkanaal 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 beëindiging van inname. 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 jongeren.

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.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

FLUOXETINE 20 PCH
dispergeerbare tabletten

DEEL I : ALGEMENE GEGEVENS
Deel I.3.1: Productinformatie

Datum : 5 augustus 2010
Bladzijde : 12

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

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

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

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Geen bekend.

6.3 Houdbaarheid

5 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Niet bewaren boven 30°C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Doosjes met 12, 14, 20, 28, 30, 50, 60, 70, 90, 98 of 100 tabletten in (PVC/PVDC/Al) doordrukstrip. Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Instructies voor gebruik en verwerking

Geen bijzondere vereisten.

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

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nederland

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

FLUOXETINE 20 PCH
dispergeerbare tabletten

DEEL I : ALGEMENE GEGEVENS
Deel I.3.1: Productinformatie

Datum : 5 augustus 2010
Bladzijde : 13

RVG 28139

9. DATUM VAN GOEDKEURING/VERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

16 juli 2002.

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE SAMENVATTING

Laatste gedeeltelijke herziening betreft rubriek 6.3 en 6.4; 10 januari 2011.

0810.7v.JK