

## **SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

### **1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Fluoxetine Pinewood 20 mg /5 ml drank

### **2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING**

Elke 5 ml bevat 20 mg fluoxetine (als hydrochloride).  
Voor hulpstoffen zie rubriek 6.1

### **3. FARMACEUTISCHE VORM**

Drank  
Een transparante kleurloze oplossing met een pepermuntgeur.

### **4. KLINISCHE GEGEVENS**

#### **4.1 Therapeutische indicaties**

- a) Ernstige depressieve episoden.
- b) Bulimia nervosa: Fluoxetine is geïndiceerd als aanvulling op psychotherapie voor het verminderen van onbeheersbare eetbuien en purgeergedrag.
- c) Obsessief-compulsieve stoornis.

#### **4.2 Dosering en wijze van toediening**

Voor orale toediening  
Fluoxetine kan al dan niet met voedsel worden ingenomen.

- a) Ernstige depressieve episoden: Uit onderzoeken is gebleken dat 20 mg/dag bij de meeste patiënten voldoende is om een bevredigende reactie te bereiken. Het is raadzaam doses van meer dan 20 mg per dag te verdelen in twee doses per dag. Indien nodig kan deze dosering geleidelijk worden verhoogd tot 60 mg per dag. Alleen wanneer na 2-4 weken geen verbetering wordt opgemerkt, kan een geleidelijke dosisverhoging worden overwogen.

Volgens de consensusverklaring van de WHO dienen antidepressiva minstens 6 maanden te worden gebruikt.

- b) Bulimia nervosa: De aanbevolen dosis is 60 mg/dag. Langdurige werkzaamheid (meer dan 3 maanden) is niet aangetoond bij bulimia nervosa. Wanneer er lastige bijverschijnselen optreden kan de dosis bij wijze van proef worden verdeeld in een ochtend- en middagdosis.

- c) Obsessief-compulsieve stoornis – volwassenen en ouderen: 20 mg/dag tot 60 mg/dag. De als startdosis aanbevolen dosis is 20 mg/dag. Hoewel er bij hogere doses een grotere kans bestaat op bijwerkingen kan wanneer er na twee weken geen verbetering is een dosisverhoging worden overwogen. Wanneer binnen 10 weken geen verbetering wordt opgemerkt, dient behandeling met fluoxetine heroverwogen te worden. Bij een goede therapeutische reactie mag de behandeling worden vervolgd in een aan de persoon aangepaste dosering. Hoewel er geen systemische onderzoeken zijn die de vraag beantwoorden hoe lang men kan doorgaan met de behandeling met fluoxetine, is OCS een chronische aandoening en is het redelijk te overwegen na 10 weken door te gaan bij patiënten die goed reageren. Aanpassing van de dosering dienen zorgvuldig op individuele basis te geschieden, om de patiënt op de laagste werkzame dosis te houden. De behoefte aan behandeling dient periodiek opnieuw beoordeeld te worden. Sommige behandelaars zijn voorstander van gelijktijdige gedragspsychotherapie bij patiënten die het goed hebben gedaan op farmacotherapie.

Langdurige werkzaamheid (meer dan 24 weken) is niet aangetoond bij OCS.

- d) Alle indicaties

De maximale dagelijkse dosis mag niet hoger zijn dan 80 mg.

Wanneer de dosering wordt gestopt, blijven actieve stoffen uit het geneesmiddel nog gedurende weken in het lichaam. Hiermee dient men rekening te houden bij het starten of stoppen van de behandeling. Bij de meeste patiënten is een geleidelijke dosisvermindering van fluoxetine gewoonlijk niet nodig.

#### Ouderen:

Men dient voorzichtig te zijn met het verhogen van de dosis en de maximale dagelijkse dosis mag over het algemeen niet hoger zijn dan 40 mg. De maximaal aanbevolen dosis is 60 mg/dag.

Kinderen: Niet aanbevolen. De veiligheid en werkzaamheid van fluoxetine zijn niet vastgesteld bij kinderen en adolescenten.

#### Leverdisfunctie:

Voor patiënten met leverinsufficiëntie dient een lagere of minder frequente dosis overwogen te worden (bijv. 20 mg om de andere dag) (zie rubriek 5.2 Farmacokinetische eigenschappen) of voor patiënten bij wie gelijktijdige medicatie mogelijk interactie kan veroorzaken (zie rubriek 4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie).

### **4.3 Contra-indicaties**

Fluoxetine is gecontra-indiceerd voor

- a) Patiënten die overgevoelig zijn voor het werkzame bestanddeel fluoxetine of een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- b) Fluoxetine mag niet gelijktijdig worden gebruikt met monoamine-oxidaseremmers (MAOremmers), namelijk niet-reversibele niet-selectieve en B-selectieve MAO-remmers en reversibele A-selectieve MAO-remmers.

Het wordt geadviseerd minstens 14 dagen te laten verstrijken tussen het stoppen met een MAO-remmer en het starten van de behandeling met fluoxetine. Er moeten minstens vijf weken (langer wanneer fluoxetine chronisch en/of in een hogere dosering is voorgeschreven) zijn verstreken tussen het stoppen met fluoxetine en het starten met een MAO-remmer. Een langere periode kan in overweging worden genomen wanneer fluoxetine gedurende lange tijd en/of in een hoge dosis is gebruikt.

Er zijn gevallen gemeld met kenmerken die overeenkwamen met serotoninesyndroom, die kunnen lijken op en zijn gediagnosticeerd als maligne neuroleptisch syndroom bij patiënten die kort na elkaar zijn behandeld met fluoxetine en een MAO-remmer. (zie rubriek 4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie).

#### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

a) Fluoxetine dient niet te worden gebruikt bij de behandeling van kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar. In klinische studies werden suïcidaal gedrag (zelfmoordpogingen en zelfmoordgedachten) en vijandigheid (voornamelijk agressie, oppositioneel gedrag en woede) vaker waargenomen bij kinderen en adolescenten die behandeld werden met antidepressiva dan bij degenen die behandeld werden met placebo. Fluoxetine dient alleen gebruikt te worden bij kinderen en adolescenten tussen 8 en 18 jaar voor de behandeling van matige tot ernstige depressie en het dient niet toegepast te worden voor andere indicaties. 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 zijn er slechts weinig lange-termijn veiligheidsgegevens bekend bij kinderen en adolescenten inbegrepen gegevens over groei, seksuele rijping en cognitieve, emotionele en gedragsontwikkeling (zie rubriek 5.3).

#### **b) Suïcide/suïcidale gedachten of verergering van de aandoening**

Depressie wordt geassocieerd met een verhoogd risico op suïcidale gedachten, zelfverwonding en suïcide (aan suïcide gerelateerde voorvallen). 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 voorvallen. Bovendien kunnen deze condities comorbide zijn met episoden 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 voorvallen, 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.

- c) Huiduitslag: Huiduitslag en andere allergische reacties hebben zijn gemeld tijdens de behandeling met fluoxetine. Sommige van deze reacties zijn: huiduitslag, urticaria, anafylactoïde voorvallen evenals progressieve systemische voorvallen (huid, nier, lever en long). Behandeling met fluoxetine dient gestopt te worden wanneer huiduitslag of andere mogelijk allergische verschijnselen optreden waarvoor een alternatieve etiologie niet geïdentificeerd kan worden.
- d) Toevallen: Net als met andere antidepressiva dient men voorzichtig te zijn met het gebruik van fluoxetine bij patiënten die een voorgeschiedenis hebben van toevallen. Men dient te stoppen met de behandeling van een patiënt die toevallen ontwikkelt. Fluoxetine dient vermeden te worden bij patiënten met instabiele of ongecontroleerde epilepsie. Patiënten met gecontroleerde epilepsie moeten zorgvuldig worden geobserveerd.
- e) Lever- en nierfunctie: Daar fluoxetine extensief wordt gemetaboliseerd door de lever en uitgescheiden door de nieren, dient men voorzichtig te zijn bij patiënten met nierfunctie- en/of leverfunctiestoornis (zie rubriek 4.2 Dosering en wijze van toediening).
- f) Diabetes mellitus: Van fluoxetine is gemeld dat het de bloedglucosecontrole verandert bij patiënten met diabetes. Tijdens de behandeling met fluoxetine heeft zich hypoglykemie voorgedaan en na het stoppen met de behandeling heeft zich hyperglykemie ontwikkeld. Wanneer de behandeling met fluoxetine gestart of gestopt wordt dient daarom de insuline- en/of oraal antidiabeticumdosering geobserveerd en indien nodig aangepast te worden.
- g) Manie: Zoals met alle antidepressiva dient men voorzichtig te zijn bij het voorschrijven van fluoxetine aan patiënten die een voorgeschiedenis hebben van hypomanie of manie. De behandeling met fluoxetine dient gestopt te worden wanneer de patiënt de manische fase ingaat.
- h) Hartziekte: Klinische ervaring met acute hartziekte is beperkt, men dient daarom voorzichtig te zijn.

- i) Lichaamsgewicht: Patiënten met overgewicht zullen over het algemeen gewicht verliezen tijdens de behandeling met fluoxetine. Patiënten met een normaal lichaamsgewicht ondervinden over het algemeen weinig of geen gewichtsverlies. Bij patiënten met anorexia wordt geadviseerd het lichaamsgewicht regelmatig te controleren tijdens de behandeling met fluoxetine.

Uit klinische trials met betrekking tot het behandelen van bulimia nervosa is gebleken dat geen enkele patiënt is gestopt met de behandeling als gevolg van de verlaging van het lichaamsgewicht (zie rubriek 4.8 Bijwerkingen).

- j) Bloeding: Bij patiënten die medicatie ontvangen waardoor de bloedplaatjesfunctie verandert, dient men voorzichtig te zijn, daar bekend is dat fluoxetine cutane bloedingsafwijkingen veroorzaakt zoals purpura terwijl ecchymose van tijd tot tijd is vermeld. Er zijn ook meldingen geweest van andere hemorragische manifestaties zoals: gynaecologische bloeding, bloeding in het maagdarmkanaal en andere slijmvlies- en cutane bloedingen. Men dient voorzichtig te zijn bij patiënten die SSRI's gebruiken, vooral bij gelijktijdig gebruik met orale anticoagulantia, geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze de bloedplaatjesfunctie beïnvloeden (bijv. atypische antipsychotica zoals clozapine, fenothiazinen, de meeste TCA's, aspirine, NSAID's) of ander geneesmiddelen die het risico van bloeding kunnen verhogen evenals bij patiënten met een voorgeschiedenis van bloedingsstoornissen.
- k) Hyponatriëmie: Er is een aantal gevallen van hyponatriëmie (sommige met natriumspiegels van minder dan 110 mmol/l) gemeld. Het proces bleek reversibel te zijn. Hoewel deze gevallen complex waren met verschillende etiologieën, waren er in sommige indicaties van het SIADH-syndroom (syndroom of inappropriate antidiuretic hormone secretion [syndroom van continue ADH-afgifte]). De meerderheid van deze gevallen deed zich voor bij ouderen en bij patiënten behandeld met diuretica of anderszins volume-verminderd.
- l) Elektroconvulsietherapie (ECT): In zeldzame gevallen is melding gemaakt van langdurige toevallen bij patiënten op fluoxetine die ECT-behandeling ontvangen. Men dient daarom voorzichtig te zijn.
- m) Sint-janskruid: Een verhoging van serotonerge effecten, zoals serotoninesyndroom, kan optreden bij gelijktijdig gebruik van selectieve serotonine-heropnameremmers en kruidenpreparaten die sint-janskruid (*Hypericum perforatum*) bevatten.
- n) Serotoninesyndroom: In zeldzame gevallen zijn de ontwikkeling van serotoninesyndroom of maligne neuroleptisch syndroom-achtige voorvallen gemeld in verband met de behandeling met fluoxetine, vooral wanneer het werd gegeven in combinatie met andere serotonergica (onder andere L-tryptofaan) en/of neuroleptica. Daar deze syndromen kunnen resulteren in mogelijk levensbedreigende omstandigheden, dient de behandeling met fluoxetine gestopt te worden wanneer dergelijke voorvallen (gekenmerkt door clusters symptomen zoals hyperthermie, rigiditeit, myoclonus, autonome instabiliteit met mogelijk snelle schommelingen in de vitale functies, veranderingen in de mentale status waaronder verwardheid, prikkelbaarheid, extreme agitatie die zich verder

ontwikkelt tot delirium en coma) zich voordoen en dient ondersteunende symptomatische behandeling gestart te worden.

- o) Fluoxetine bevat benzoëzuur, hetgeen een milde irritatie veroorzaakt op de huid, in de ogen en op het slijmvlies.
- p) Fluoxetine bevat glycerol, hetgeen hoofdpijn, maagstoornissen en diarree kan veroorzaken.
- q) Fluoxetine bevat 3 g sucrose per 5 ml. Wanneer het wordt ingenomen volgens de doseringsaanbevelingen, kan de maximale dagelijkse dosis fluoxetinedrank tot 12g sucrose leveren. Niet geschikt bij erfelijke fructose-intolerantie, glucose-galactose-malabsorptiesyndroom en sucrase-isomaltasedeficiëntie.

#### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Eliminatiehalfwaardetijd: De lange eliminatiehalfwaardetijd van fluoxetine en de voornaamste metaboliet norfluoxetine zijn mogelijk een consequentie wanneer geneesmiddelen worden voorgeschreven die mogelijk met een van de werkzame stoffen kunnen interfereren na het stoppen van de behandeling met fluoxetine.

##### *Gecontra-indiceerde combinaties*

MAO-remmers: Er zijn meldingen geweest van ernstige, soms fatale reacties (inclusief hyperthermie, starheid, myoclonus, autonome instabiliteit met mogelijk snelle schommelingen in de vitale functies en veranderingen in de mentale status die extreme agitatie omvatten die zich ontwikkelen tot delirium en coma) bij patiënten die fluoxetine in combinatie met een monoamine-oxidaseremmer (MAO-remmer) ontvangen en bij patiënten die onlangs zijn gestopt met een SSRI en zijn begonnen met een MAO-remmer. Sommige gevallen met kenmerken die overeenkomst vertonen met serotoninesyndroom die kunnen lijken op en worden gediagnosticeerd als maligne neuroleptisch syndroom (zie rubriek 4.3 Contra-indicaties). Cyproheptadine voor orale of dantrone voor intraveneuze toediening kunnen nuttig zijn voor patiënten die dergelijke reacties ondervinden. Er moeten minstens 14 dagen verstreken zijn tussen het stoppen met een MAO-remmer en het beginnen met de behandeling met fluoxetine.

Daar fluoxetine en zijn werkzame metaboliet zeer lange eliminatiehalfwaardetijden hebben, dienen minstens 5 weken (ongeveer 5 halfwaardetijden van norfluoxetine) verstreken te zijn na het stoppen met fluoxetine alvorens kan worden gestart met een MAO-remmer.

##### *Combinaties waarvoor men voorzorgsmaatregelen moet treffen voor gebruik*

Orale anticoagulantia: Veranderde anticoagulantie-effecten (laboratoriumwaarden en/of klinische tekenen en symptomen), zonder consistent patroon maar met een grotere neiging tot bloeden zijn weinig gemeld bij gelijktijdig gebruik van fluoxetine met warfarine. Bij gelijktijdig gebruik van warfarine met veel andere geneesmiddelen is het verstandig deze patiënten ook te observeren met betrekking tot hun coagulatietijden tijdens het starten of stoppen van de behandeling met fluoxetine.

Lithium en tryptofaan: Er zijn meldingen geweest van serotoninesyndroom bij het geven van SSRI's met lithium of tryptofaan, men dient dus voorzichtig te zijn bij gelijktijdige toediening met fluoxetine. Wanneer fluoxetine wordt gebruikt in combinatie met lithium is nauwkeurigere en frequentere klinische observatie vereist.

Door CYP2D6 gemetaboliseerde geneesmiddelen: Fluoxetine kan de werking van het cytochroom P450 iso-enzym 2D6 (CYP2D6) remmen. Daarom dient behandeling met geneesmiddelen die voornamelijk worden gemetaboliseerd door CYP2D6 en die een relatief smalle therapeutische index hebben te worden gestart aan de lage kant van het aanbevolen doseringsbereik wanneer de patiënt fluoxetine gelijktijdig ontvangt of het de afgelopen 5 weken heeft gebruikt. Wanneer fluoxetine wordt toegevoegd aan de medicatie van een patiënt die al een geneesmiddel krijgt dat wordt gemetaboliseerd door CYP2D6, dient de noodzaak de dosis van de oorspronkelijke medicatie te verlagen overwogen te worden. Dit is vooral belangrijk bij geneesmiddelen met een smalle therapeutische index zoals flecaïnide, encaïnide, vinblastine, carbamazepine en tricyclische antidepressiva.

CZS-actieve medicaties: Indien gelijktijdig ingenomen met CZS-actieve medicatie, kan fluoxetine veranderingen veroorzaken in de bloedspiegels van carbamazepine, haloperidol, clozapine, diazepam, alprazolam, lithium, fenytoïne en cyclische antidepressiva (bijv. imipramine en desipramine). Er zijn gevallen geweest waarin toxiciteit werd opgemerkt.. Het kan noodzakelijk zijn conservatieve titratieschema's te gebruiken van het gelijktijdige geneesmiddel en de klinische status te observeren.

Serotonerge geneesmiddelen: Gelijktijdige toediening met serotonerge geneesmiddelen (bijv. tramadol, triptans) kan het risico van serotoninesyndroom vergroten. Het gebruik met triptanen brengt het extra risico met zich mee van coronaire vaatconstrictie en hypertensie.

Proteïne-bindende geneesmiddelen: Daar fluoxetine sterk wordt gebonden aan plasmaproteïnen kan concurrentie met betrekking tot proteïnebinding optreden met andere geneesmiddelen die strak gebonden zijn aan proteïne zodat plasmaconcentraties van elk van de twee geneesmiddelen kunnen worden veranderd.

Elektroconvulsietherapie: Er zijn zeldzame meldingen geweest van langdurige toevallen bij patiënten die ECT-behandeling ontvangen terwijl zij fluoxetine gebruiken.

Alcohol: Bij formele tests werden de bloedalcoholspiegels niet verhoogd of de effecten van alcohol niet versterkt door fluoxetine. De combinatie van de SSRI-behandeling en alcohol wordt echter afgeraden.

Sint-janskruid: Fluoxetine kan farmacodynamisch interactie geven met het kruidenmiddel sint-janskruid (*Hypericum perforatum*), dat een ongewenste versterking van bijwerkingen veroorzaakt.

#### **4.6 Zwangerschap en borstvoeding**

a) Zwangerschap: Gegevens over een groot aantal blootgestelde zwangerschappen wijzen niet op een teratogeen effect van fluoxetine. Fluoxetine kan worden gebruikt

tijdens de zwangerschap, maar men dient voorzichtig te zijn, vooral tijdens de late zwangerschap of vlak voor het begin van de bevalling daar de volgende effecten zijn gemeld bij neonaten: prikkelbaarheid, trillen, hypotonie, aanhoudend huilen, problemen met zuigen of slapen. Deze symptomen kunnen wijzen op serotonerge effecten of een ontwenningssyndroom. Het tijdstip waarop ze optreden en de duur van deze symptomen kunnen verband houden met de lange halfwaardetijd van fluoxetine (4-6 dagen) en de actieve metaboliet, norfluoxetine (4-16 dagen).

- b) Borstvoeding: Het is bekend dat fluoxetine en zijn metaboliet norfluoxetine worden uitgescheiden in de moedermelk. Er zijn bijwerkingen gemeld bij baby's die borstvoeding krijgen. Wanneer men de behandeling met fluoxetine noodzakelijk vindt, dient men te overwegen te stoppen met het geven van borstvoeding; wanneer men echter doorgaat met het geven van borstvoeding dient de laagst mogelijke effectieve dosis te worden voorgeschreven.

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

Fluoxetine heeft geen effect op het psychomotorisch functioneren bij gezonde vrijwilligers. Alle psycho-actieve geneesmiddelen kunnen echter het beoordelingsvermogen en de reactietijd aantasten. Men dient patiënten te adviseren het besturen van voertuigen of het gebruik van machines te vermijden tot zeker is dat fluoxetine geen invloed heeft op de prestatie. (zie rubriek 4.8 Bijwerkingen).

#### **4.8 Bijwerkingen**

De meest frequente bijwerkingen wordt meestal opgemerkt aan het begin van de behandeling en zij worden gewoonlijk minder naarmate de behandelingsperiode verstrijkt.

Frequentieschattingen:

Zeer vaak:	( $\geq 10\%$ )
Vaak:	( $\geq 1\%$ -< $10\%$ )
Soms:	( $\geq 0,1\%$ -< $1\%$ )
Zelden:	( $\geq 0,01\%$ -< $0,1\%$ )
Zeer-zelden:	(< $0,01\%$ )
Niet bekend:	kan niet geschat worden op basis van de beschikbare gegevens

Lichaam als geheel:

Vaak: koude rillingen, sterkere transpiratie

Centraal zenuwstelsel:

Zeer vaak voorkomende bijwerkingen: Bijwerkingen die hun oorsprong hebben in het centrale zenuwstelsel, zoals hoofdpijn, slapeloosheid, angst, uitputting, nervositeit, duizeligheid, tremors, impotentie, mentale verwardheid, paresthesie en nachtmerries. Deze bijwerkingen zijn over het algemeen van voorbijgaande aard.

Vaak voorkomende bijwerkingen: De behandeling met fluoxetine kan plotseling hypomanie en manie veroorzaken bij patiënten die lijden aan bipolaire affectieve stoornissen.

Zeldzame bijwerkingen: Er zijn meldingen geweest van dyskinesie, bewegingsstoornissen die zich ontwikkelen bij patiënten met risicofactoren (zoals geneesmiddelen in verband met dergelijke voorvallen) en verslechtering van reeds bestaande bewegingsstoornissen en maligne neuroleptische syndroom-achtige voorvallen.

Extrapiramidale motorische symptomen kunnen optreden of zij kunnen verergeren bij patiënten die gevoelig zijn voor dergelijke symptomen (bijv. patiënten die lijden aan de ziekte van Parkinson).

Van patiënten die naast fluoxetine elektroconvulsietherapie (ECT) ontvangen is bekend dat zij in zeldzame gevallen lijden aan toevallen en langdurige periodes van toevallen.

### Spijsverteringsstelsel

Zeer vaak voorkomende bijwerkingen: Bijwerkingen in verband met het spijsverteringssysteem zoals misselijkheid, droge mond, diarree, constipatie, verlies van eetlust, braken, maagpijn, flatulentie en smaakvervorming. Gewichtsverlies kan optreden bij patiënten die fluoxetine gebruiken maar het is gewoonlijk proportioneel ten opzichte van basislijn-lichaamsgewicht. Patiënten zijn echter zelden gestopt met de behandeling met fluoxetine in verband met anorexia of gewichtsverlies.

Soms voorkomende bijwerkingen: Er zijn verschillende gradaties van leverstoornissen gemeld. Een verhoging van de leverenzymwaarden is eveneens mogelijk, hoewel deze veranderingen in de meeste gevallen na het stoppen van de behandeling worden genormaliseerd.

Zeldzame bijwerkingen: Men heeft in zeldzame gevallen idiosyncratische hepatitis opgemerkt.

### Huid en ledematen:

Vaak voorkomende bijwerkingen: Pruritis, huiduitslag en urticaria, in uitzonderlijke gevallen Quincke-oedeem, anafylactische reacties inclusief bronchospasme, angioneurotisch oedeem en urticaria: reacties van de huid in verband met koorts, leukocytose, pijn in de gewrichten, dyspneu kunnen optreden. Deze vaak voorkomende symptomen kunnen ook worden opgemerkt zonder gelijktijdige reacties van de huid. Wanneer reacties van de huid of andere mogelijk allergische reacties optreden, dient de behandeling met fluoxetine te worden gestopt.

Zeldzame bijwerkingen: Vasculitis, polymorf erytheem, of in uitzonderlijke gevallen syndroom van Lyell en zeldzame gevallen van koorts en arthralgie als bij serumziekte. Serotoninesymptoomcomplex is van tijd tot tijd gemeld. In verband met dermale reacties zijn bij sommige patiënten ernstige systemische long-, nier- of leverreacties opgemerkt. Deze reacties kunnen in verband worden gebracht met een vaatontsteking. Deze systemische reacties zijn uitzonderlijk zeldzaam, maar er is één geval met fatale afloop gemeld.

### Speciale zintuigen:

Veel voorkomende bijwerking: Visuele stoornissen. Bij sommige patiënten is een verhoging van de oogdruk opgemerkt. Deze bijwerkingen worden na het stoppen van de behandeling genormaliseerd.

### Cardiovasculair stelsel:

Soms voorkomende bijwerkingen: Hoge en lage bloeddruk evenals flauwvallen zijn opgemerkt. Een kleine verhoging in diastolische bloeddruk en tachycardie evenals bradycardie zijn gemeld.

#### Endocriene stelsel:

Soms voorkomende bijwerkingen: Hypo- of hyperthyroidisme kan optreden. Na het stoppen van de behandeling is reversibele hyponatriëmie (<110 mmol/l) opgemerkt, voornamelijk bij ouderen en bij patiënten die diuretica hebben ontvangen of die lijden aan verlies van lichaamsvocht.

#### Bloed- en lymfestelsel:

Soms voorkomende bijwerkingen: Ecchymose, dermale, gastro-intestinale of neusbloeding.

Er zijn gevallen van abnormaal bloeden bij verschillende patiënten gemeld, maar causaal verband met fluoxetine en de klinische belangrijkheid zijn onzeker.

Zeldzame bijwerkingen. Leukopenie is mogelijk, hoewel deze verandering in de meeste gevallen na het stoppen is genormaliseerd.

#### Ademhalingsstelsel:

Zeldzame bijwerkingen: Faryngitis, hoesten en dyspneu. In zeldzame gevallen zijn longafwijkingen gemeld. In zeldzame gevallen zijn ontstekings- of fibriotische veranderingen in de longen opgemerkt, waarvan het enige symptoom dyspneu is geweest.

#### Urogenitaal stelsel:

Vaak voorkomende bijwerking: stoornissen van de seksuele functies inclusief vertraagd orgasme, anorgasme zowel bij de man als de vrouw.

#### Speciale voorzorgsmaatregelen:

Frequentie niet bekend: Er zijn gevallen van suïcidale ideevorming en suïcidaal gedrag gemeld tijdens behandeling met fluoxetine of kort na het stoppen met de behandeling (zie rubriek 4.4)

Daarnaast zijn in zeldzame gevallen de volgende reacties opgemerkt. Zij hoeven echter geen causaal verband te houden met het gebruik van fluoxetine: trombocytopenie en veranderingen in trombocytische functie; dermale, gastro-intestinale of neusbloedingen; aplastische anemie, hemolytische anemie, eosinofiele pneumonie, maligne neuroleptisch symptoomcomplex, aritmie, haaruitval, cytolytische of gemengde pancreatitis, hyperprolactinemie, vaginale bloeding na het stoppen met de behandeling met fluoxetine, zelfmoordgedachten, aggressief gedrag.

In zeldzame gevallen is een verlenging van de bloedstollingstijd en/of bloeding opgemerkt (zoals hematoom in de huid, gynaecologische bloeding, bloeding in het maagdarmkanaal en andere bloeding van de huid of slijmvliezen).

Na het stoppen met de behandeling, zijn ontwenningssymptomen gemeld in verband met SSRI's, hoewel het beschikbare bewijs niet aangeeft dat dit het gevolg is van afhankelijkheid. Veel voorkomende symptomen zijn onder meer duizeligheid, paresthesie, hoofdpijn, angst en misselijkheid, waarvan het grootste deel mild en zelfbeperkend is. Fluoxetine is slechts zelden in verband gebracht met dergelijke symptomen. Plasmafluoxetine- en norfluoxetineconcentraties nemen na afloop van de

behandeling geleidelijk af, waardoor geleidelijke verlaging van de dosis voor de meeste patiënten onnodig is.

#### **4.9 Overdosering**

Gevalen van overdosering van alleen fluoxetine hebben gewoonlijk een mild verloop. De symptomen van overdosering zijn misselijkheid, braken, toeval, cardiovasculaire disfunctie variërend van asymptomatische aritmie tot hartstilstand, longdisfunctie en tekenen van veranderde CZS-status variërend van excitatie tot coma. Meldingen van overlijden in verband met overdosering van alleen fluoxetine zijn uitzonderlijk zeldzaam. Observatie van hart en vitale functies wordt geadviseerd, in combinatie met algemene symptomatische en ondersteunende maatregelen. Er is geen specifiek antidotum bekend.

Geforceerde diurese, dialyse, hemoperfusie en wisseltransfusie zullen waarschijnlijk geen nut hebben. Het gebruik van geactiveerde kool, die met sorbitol kan worden gebruikt, kan even effectief of effectiever zijn dan braken of lavage. De mogelijkheid van overdosering met meerdere geneesmiddelen dient overwogen te worden. Patiënten moeten mogelijk gedurende lange tijd worden geobserveerd wanneer zij ook gelijktijdig excessieve hoeveelheden tricyclische antidepressiva gebruiken of onlangs hebben gebruikt met fluoxetine.

### **5 FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

#### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: Antidepressiva, SSRI's ATC-code: N06A B03.

Fluoxetine remt de neuronale heropname van serotonine in het centrale zenuwstelsel, dat waarschijnlijk verantwoordelijk is voor de werking ervan.

Fluoxetine is niet chemisch gerelateerd aan tri-, tetracyclische of andere antidepressiva. Uit dierproeven is gebleken dat fluoxetine een veel sterkere remmer van serotonine(her-)opname is dan van noradrenaline(her-)opname.

Antagonisme van muscarine-, histaminerge en  $\alpha_1$  – adrenerge receptoren houdt verband met verschillende anticholinerge, sedatieve en cardiovasculaire effecten van tricyclische antidepressiva.

Fluoxetine heeft bijna geen affiniteit met deze en andere receptoren in cerebraal weefsel.

#### **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

Absorptie:

Fluoxetine wordt na orale toediening gemakkelijk geabsorbeerd uit het maagdarmkanaal met een piekplasmaconcentratie van ongeveer 6 – 8 uur. De absorptiesnelheid neemt iets af onder het effect van voedsel, maar de totale hoeveelheid geabsorbeerde fluoxetine wordt niet beïnvloed; fluoxetine kan daarom al dan niet met voedsel worden ingenomen.

#### Distributie:

Binding aan humane serumproteïnen, inclusief albumine en  $\alpha_1$  – glycoproteïne, is ongeveer 94,5% in vitro.

Fluoxetine is een racemisch mengsel (50/50) van de enantiomeren R-fluoxetine en S-fluoxetine.

Diermodellen hebben aangetoond dat beide enantiomeren specifieke en potente remmers zijn van serotonineheropname met soortgelijke farmacologische activiteit.

De S-fluoxetine-enantiomeer wordt langzamer geëlimineerd en is de voornaamste enantiomeer in plasma in de steady-state-situatie.

#### Metabolisme:

Fluoxetine wordt in grote mate in de lever tot norfluoxetine en een aantal niet-geïdentificeerde metabolieten gemetaboliseerd. De enige geïdentificeerde actieve metaboliet, norfluoxetine, wordt gevormd door middel van demethylering. Diermodellen hebben aangetoond dat potentie en selectiviteit van S-norfluoxetine als een serotonine-heropnameremmer equivalent is aan die van R- en S- fluoxetine.

R-norfluoxetine is een aanzienlijk minder sterke remmer van serotonineheropname dan het moedergeneesmiddel, fluoxetine. De primaire eliminatie is gebaseerd op levermetabolisme tot inactieve metabolieten die worden uitgescheiden via de nieren.

#### Eliminatie:

De relatief trage eliminatie van fluoxetine (halfwaardetijd 4 tot 6 dagen) en van de actieve metaboliet norfluoxetine (halfwaardetijd 4 tot 16 dagen) betekent dat steady-state-concentraties na een paar weken worden bereikt wanneer de patiënten constante toediening ontvangen. Patiënten behandeld met doses van 40 tot 80 mg/dag gedurende een periode van maximaal 3 jaar bleken vergelijkbare plasmaspiegels te hebben met patiënten die gedurende 4 tot 5 weken waren behandeld.

Plasmaconcentraties van fluoxetine na herhaalde toediening bleken hoger dan verwacht te zijn op basis van de plasmaconcentraties na een enkele toediening, zeer waarschijnlijk doordat het metabolisme van fluoxetine niet proportioneel is aan de dosis. De farmacokinetica van norfluoxetine schijnen daarentegen lineair te zijn.

#### Leeftijd:

De farmacokinetica van enkele doses fluoxetine bij gezonde ouderen (ouder dan 65 jaar) verschilden niet aanzienlijk van die van gezonde jongere proefpersonen. Gezien de lange halfwaardetijd en niet-lineaire farmacokinetica van fluoxetine, is een onderzoek met een enkele dosis echter niet voldoende om de mogelijkheid van veranderde farmacokinetica bij ouderen te elimineren, vooral wanneer zij gelijktijdige ziektes hebben of meerdere geneesmiddelen ontvangen. De effecten van de leeftijd op het metabolisme van fluoxetine werden bestudeerd bij 260 depressieve maar verder gezonde patiënten ouder dan 60 jaar, gedurende 6 weken behandeld met 20 mg fluoxetine per dag. De gecombineerde fluoxetine- en norfluoxetineplasmaconcentraties aan het einde van de 6 weken waren  $209,3 \pm 85,7$  ng/ml. Er werden geen ongewone, aan leeftijd gebonden bijwerkingen opgemerkt bij deze bejaarde patiënten.

#### Leverinsufficiëntie:

In geval van leverinsufficiëntie worden de halfwaardetijden van fluoxetine en norfluoxetine respectievelijk verlengd tot 7 en 12 dagen. Men dient een lagere of

minder frequente dosis te overwegen (zie rubriek 4.2 Dosering en wijze van toediening).

### **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

Er zijn geen aanwijzingen van carcinogeniciteit, mutageniteit of aantasting van de vruchtbaarheid uit in-vitro-onderzoeken of dierproeven.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Sucrose  
Glycerol (E422)  
Pepermunt, oplosbaar  
Ethanol 96%  
Benzoëzuur (E210)  
Zoutzuur  
Natriumhydroxide  
Gezuiverd water

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

### **6.3 Houdbaarheid**

24 maanden  
Na openen nog 1 maand houdbaar

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Niet bewaren boven 25 °C

### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

Farmaceutische klasse, type III bruine glazen flessen met polypropyleen kindveilige sluitingen. Verpakkingsgrootte 70 ml. Polypropyleen doseringsbekertje.

### **6.6 Speciale instructies voor het verwijderen en andere instructies**

Geen speciale vereisten

## **7. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Pinewood Laboratories Ltd., *handelend onder de naam* Pinewood Healthcare,  
Ballymacarbry,  
Clonmel,  
Co. Tipperary,

Ierland

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

RVG 29372

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

19 augustus 2008

**10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**