

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Fluoxetine Sandoz 20 mg, capsules

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Fluoxetinehydrochloride 22,4 mg overeenkomend met 20 mg fluoxetine.

Hulpstoffen: zie 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Capsules, hard

De capsules zijn licht groen.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Depressieve episoden

Obsessieve-compulsieve stoornis

Boulimia nervosa: Fluoxetine 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.

Ernstige depressieve episoden

Volwassenen en ouderen:

De aanbevolen dosis is 20 mg per dag. De dosering dient 3-4 weken na aanvang van de behandeling geëvalueerd en zo nodig bijgesteld te worden. Daarna dient de dosering zo nodig bijgesteld te worden indien het klinisch noodzakelijk wordt geacht. Hoewel bij hogere doseringen het risico van bijwerkingen toeneemt, kan bij het uitblijven van respons op de 20 mg dosering, een geleidelijke dosisverhoging tot een maximum van 60 mg worden overwogen (zie rubriek 5.1). Dosisaanpassingen moeten zorgvuldig op de individuele patiënt worden afgestemd, zodat de patiënt op een zo laag mogelijke effectieve dosering kan worden gehouden.

Bij patiënten met depressie dient behandeling tenminste 6 maanden te worden voortgezet om er zeker van te zijn dat zij vrij zijn van symptomen.

Obsessieve-compulsieve stoornis

Volwassenen en ouderen: de aanbevolen dosis is 20 mg per dag. Hoewel het risico van bijwerkingen toeneemt bij hogere doseringen dan 20mg/dag kan bij sommige patiënten met onvoldoende respons op de 20 mg, na twee weken een geleidelijke dosisverhoging worden overwogen tot een maximum van 60 mg.

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. Hoewel systematische onderzoeken naar het antwoord op de vraag hoe lang behandeling met fluoxetine moet worden voortgezet ontbreken, is obsessieve-compulsieve stoornis (OCD) een chronische aandoening en is het redelijk, voortzetting na 10 weken te overwegen bij patiënten die responderen. 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.

Volwassenen - 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.

Kinderen en adolescenten van 8 jaar en ouder (Matige tot ernstige depressieve episoden): De behandeling dient gestart en gevolgd te worden onder specialistische supervisie. De aanvangsdosis is 10 mg/dag. Dosisaanpassingen dienen voorzichtig te gebeuren, op individuele basis, om de laagst effectieve dosering voor de patiënt te behouden.

Na één tot twee weken kan de dosering verhoogd worden naar 20 mg/dag. Er is minimale ervaring van klinisch onderzoek met dagelijkse doseringen hoger dan 20 mg. Er zijn beperkte gegevens bekend van behandelingen langer dan 9 weken.

Kinderen met een laag gewicht:

Door de hogere plasma spiegels bij kinderen met een laag gewicht kan het therapeutisch effect met een lagere dosering bereikt worden (zie rubriek 5.2).

Voor kinderen die reageren op de behandeling dient de noodzaak voor behandeling herzien te worden na 6 maanden. Indien geen klinisch voordeel is bereikt binnen 9 weken, dient de behandeling te worden heroverwogen

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.

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

Onthoudingsverschijnselen gezien na staken van fluoxetine: Abrupt staken dient vermeden te worden. Indien de behandeling met fluoxetine wordt stopgezet dient de dosering geleidelijk over een periode van tenminste één tot twee weken verlaagd te worden om het risico op onthoudingsverschijnselen te verminderen (zie rubriek 4.4 en 4.8). Indien onverdraagbare symptomen optreden na een afname van de dosis of na staken van de

behandeling, kan hervatting van de laatst voorgeschreven dosis overwogen worden. Vervolgens kan de arts doorgaan met verlaging van de dosis, maar dan geleidelijker.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor fluoxetine of voor één van de hulpstoffen.

Monoamine-oxidaseremmers: Er zijn gevallen van ernstige en soms fatale reacties gemeld bij patiënten bij wie een selectieve serotonine heropname remmer (SSRI) werd toegediend in combinatie met een monoamine-oxidaseremmer (MAOI) en bij patiënten bij wie medicatie met een SSRI recent is gestaakt en vervangen door medicatie met een MAOI. Een behandeling met fluoxetine kan pas worden aangevangen twee weken nadat medicatie met een irreversibele MAOI is gestaakt en de volgende dag na het staken van een reversibele MAOI. In sommige gevallen werden symptomen waargenomen gelijkend op het serotoninesyndroom (dat op zijn beurt gelijkenis vertoont met het maligne neuroleptisch 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.

Daarom is fluoxetine gecontra-indiceerd in combinatie met een niet-selectieve MAOI. Ook hier moeten na het beëindigen van een behandeling met fluoxetine ten minste 5 weken verstrijken voordat met een MAOI kan worden begonnen. Indien fluoxetine chronisch en/of in een hoge dosering is voorgeschreven, moet worden overwogen dit interval te verlengen. De combinatie van fluoxetine met een reversibele MAOI (bijvoorbeeld moclobemide) wordt afgeraden. Na beëindiging van medicatie met een reversibele MAOI kan behandeling met fluoxetine de daaropvolgende dag worden aangevangen.

4.4 Speciale waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Waarschuwingen

Gebruik bij 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 langetermijn veiligheidsgegevens bekend bij kinderen en adolescenten inbegrepen gegevens over groei, seksuele rijping en cognitieve, emotionele en gedragsontwikkeling (zie rubriek 5.3).

In een 19 weken durend klinisch onderzoek werd een afgenomen lengtegroei en een afname van de gewichtstoename gezien bij kinderen en adolescenten behandeld met fluoxetine (zie Rubriek 4.8). Het is niet vastgesteld of er een effect is op het bereiken van normale volwassenen lengte. Een mogelijke vertraging van de puberteit kan niet uitgesloten worden (zie rubriek 5.3 en 4.8). Groei en puberteit ontwikkeling (lengte, gewicht en TANNER

stadium) dienen daarom gevolgd te worden tijdens en na behandeling met fluoxetine. Indien één van beide vertraagd is, dient verwijzing naar een kinderarts overwogen te worden.

In klinisch onderzoek met kinderen is manie en hypomanie vaak gemeld (zie rubriek 4.8). Daarom is regelmatig onderzoek voor het optreden van manie/hypomanie aanbevolen. Fluoxetine dient gestaakt te worden bij iedere patiënt die in een manische fase raakt.

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

Huiduitslag en overgevoelighedsreacties:

Gemeld zijn: huiduitslag, anafylactoïde reacties en progressieve systemische reacties, soms ernstig (aan de huid, nieren, lever of longen). Indien huiduitslag of andere overgevoelighedsverschijnselen worden waargenomen waarvoor geen andere etiologie kan worden vastgesteld, moet de behandeling met fluoxetine 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 een voorgeschiedenis van convulsies met omzichtigheid worden aangevangen. 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 epilepsieklasten moeten zorgvuldig worden gecontroleerd.

Manie:

Bij patiënten met een voorgeschiedenis van manie/hypomanie moeten antidepressiva met omzichtigheid worden gebruikt. Zoals bij alle antidepressiva het geval is, moet medicatie met fluoxetine worden gestaakt indien een patiënt in een manische fase geraakt.

Lever-/nierfunctie:

Fluoxetine wordt uitgebreid gemetaboliseerd door de lever en wordt door de nieren uitgescheiden. Bij patiënten met een significante leverdysfunctie wordt een lagere dosering, bijvoorbeeld toediening om de dag, aanbevolen. Bij aan dialysebehandeling onderworpen patiënten met ernstige nierfunctiestoornissen (glomerulaire filtratie < 10 ml/min) 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 met een normale nierfunctie.

Tamoxifen:

Fluoxetine, een krachtige CYP2D6-remmer, kan leiden tot een verminderde concentratie van endoxifen, een van de belangrijkste actieve metabolieten van tamoxifen. Daarom dient het gebruik van fluoxetine, indien enigszins mogelijk, vermeden te worden tijdens behandeling met tamoxifen (zie rubriek 4.5).

Hartaandoeningen:

In ECG's afgenomen bij 312 patiënten die in dubbelblinde klinische onderzoeken fluoxetine kregen toegediend, zijn geen tot hartblok leidende geleidingsafwijkingen waargenomen. De klinische ervaring bij acute hartstoornissen is echter beperkt. Daarom is omzichtigheid 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 hypoglycaemica aan te passen.

Suicide/suïcidale gedachten of verergering van de aandoening

Depressie wordt geassocieerd met een verhoogd risico op suïcidale gedachten, zelfverwonding en suïcide (aan suïcide gerelateerde gebeurtenissen). Dit risico blijft bestaan tot een significante remissie optreedt. Omdat het mogelijk is dat gedurende de eerste paar weken of langer geen verbetering optreedt, moeten patiënten zeer goed gevolgd worden tot een dergelijke verbetering wel optreedt. Het is algemene klinische ervaring dat het risico op suïcide in de vroege stadia van het herstel kan toenemen.

Andere psychiatrische condities waarvoor fluoxetine wordt voorgeschreven kunnen ook geassocieerd worden met een toegenomen risico op aan suïcide gerelateerde gebeurtenissen. Bovendien kunnen deze condities comorbide zijn met episodes van depressie in engere zin. Dezelfde voorzorgsmaatregelen die in acht worden genomen bij de behandeling van patiënten met ernstige depressieve stoornis moeten daarom in acht worden genomen bij de behandeling van patiënten met andere psychiatrische aandoeningen.

Van patiënten met een voorgeschiedenis van aan suïcide gerelateerde gebeurtenissen, of patiënten die voorafgaand aan het begin van de behandeling een significante mate van suïcidale ideeën vertonen, is bekend dat ze een groter risico lopen op het ontwikkelen van suïcidale gedachten of suïcidepogingen en deze patiënten moeten tijdens de behandeling zeer goed gevolgd worden. Een meta-analyse van placebo-gecontroleerde klinische onderzoeken naar antidepressiva bij volwassen patiënten met psychiatrische stoornissen toonde een toegenomen risico op suïcidaal gedrag bij het gebruik van antidepressiva aan vergeleken met placebo bij patiënten jonger dan 25 jaar oud.

Patiënten, in het bijzonder hoog-risico patiënten, dienen nauwkeurig gevolgd te worden tijdens behandeling met deze geneesmiddelen, in het bijzonder in het begin van de behandeling en na dosisaanpassingen. Patiënten (en zorgverleners van patiënten) moeten op de hoogte worden gebracht van de noodzaak om te letten op elke klinische verergering, suïcidaal gedrag of suïcidale gedachten en ongewone gedragsveranderingen en de noodzaak om onmiddellijk medisch advies in te winnen als deze symptomen zich voordoen.

Akathisie/psychomotorische rusteloosheid: Het gebruik van fluoxetine is geassocieerd met de ontwikkeling van akathisie, een aandoening die gekenmerkt wordt door een subjectief onplezierige of uitputtende rusteloosheid en behoefte veel te bewegen, vaak gepaard gaande met niet kunnen stilzitten of stilstaan. Hierop is de meeste kans in de eerste weken van de behandeling. Bij patiënten die deze symptomen ontwikkelen, kan een verhoging van de dosis schadelijk zijn.

Ontwenningverschijnselen gezien bij het staken van de SSRI behandeling:

Ontwenningverschijnselen als de behandeling wordt gestaakt komen vaak voor, met name als het staken plotseling gebeurt (zie rubriek 4.8). Bij klinisch onderzoek traden bijwerkingen op bij het staken van de behandeling bij ca. 60% van de patiënten in zowel de fluoxetine als de placebo groep. Van deze bijwerkingen waren 17% in de fluoxetine groep en 12% in de placebogroep ernstig van aard.

Het risico op ontweningsverschijnselen kan afhankelijk zijn van een aantal factoren zoals de duur en dosering van de behandeling en de snelheid waarmee de dosis verlaagd wordt. Duizeligheid, sensorische verstoringen (waaronder paresthesie), slaapstoornissen (waaronder slapeloosheid en intense dromen), asthenie, agitatie of angst, misselijkheid of overgeven, tremor en hoofdpijn zijn de meest gemelde reacties. In het algemeen zijn deze symptomen licht tot matig, maar bij sommige patiënten kunnen ze hevig van intensiteit zijn. Ze treden meestal op binnen de eerste paar dagen na het staken van de behandeling. In het algemeen zijn deze symptomen zelfbeperkend en verdwijnen meestal binnen 2 weken, hoewel ze bij sommige mensen langer kunnen duren (2-3 maanden of langer). Daarom wordt geadviseerd om fluoxetine geleidelijk af te bouwen bij het staken van de behandeling over een periode van tenminste één tot twee weken, afhankelijk van de behoefte van de patiënt (zie: 'Ontweningsverschijnselen gezien bij staken van de behandeling met fluoxetine', rubriek 4.2).

Hemorragie:

Er is melding gemaakt van cutane bloedingsafwijkingen in samenhang met het gebruik van SSRI's, zoals ecchymose en purpura. Ecchymose is gemeld als een sporadisch optredende reactie op behandeling met fluoxetine. Andere hemorragische verschijnselen (bijv. gynaecologische bloedingen, gastro-intestinale bloedingen en andere cutane of mucosale bloedingen) zijn slechts zelden gemeld. Voorzichtigheid is geboden bij patiënten die SSRI's gebruiken, vooral bij gelijktijdig gebruik met orale anticoagulantia, geneesmiddelen die de trombocytenfunctie beïnvloeden (bijv. atypische antipsychotica zoals clozapine, fenothiazinen, de meeste tricyclische antidepressiva, aspirine, NSAID's) of andere geneesmiddelen waardoor het risico van bloeding wordt vergroot, alsmede bij patiënten met een voorgeschiedenis van bloedingsstoornissen.

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.

Sint-Janskruid:

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

In zeldzame gevallen is melding gemaakt van serotoninesyndroom of van reacties gelijkend op maligne neuroleptisch syndroom in samenhang met behandeling met fluoxetine, vooral wanneer fluoxetine werd toegediend in combinatie met andere serotonerge (o.a. L-tryptofaan) en/of neuroleptische geneesmiddelen. Aangezien deze syndromen kunnen leiden tot mogelijk levensbedreigende aandoeningen, dient men de behandeling met fluoxetine te staken indien dergelijke reacties optreden (deze worden gekenmerkt door samenvallende symptomen zoals hyperthermie, stijfheid, myoclonus, autonome instabiliteit met snelle fluctuatie van levensfuncties, 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

Interactiestudies zijn enkel uitgevoerd bij volwassenen.

Halfwaardetijd: Bij overweging van 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):

Niet-aanbevolen combinaties:

MAOI-A (zie rubriek 4.3)

Combinaties die bij gebruik voorzorgen vereisen:

MAOI-B (selegeline): risico van serotoninesyndroom. Klinische bewaking wordt aanbevolen.

Fenytoïne: Bij gebruik in combinatie met fluoxetine zijn veranderingen in de bloedwaarden waargenomen. In enkele gevallen zijn toxiciteitsverschijnselen opgetreden. Men dient aandacht te besteden aan het gebruik van conservatieve titratieschema's voor het gelijktijdig gebruikte middel en aan het bewaken van de klinische status.

Serotonerge geneesmiddelen: Gelijktijdige toediening met serotonerge geneesmiddelen (bijv. tramadol, triptanen) kan bijdragen aan het risico van serotoninesyndroom. Het gebruik met triptanen brengt bovendien de risico's van 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 moet men bij het gelijktijdig gebruik van fluoxetine met deze middelen met omzichtigheid te werk gaan. Bij gebruik van fluoxetine in combinatie met lithium moet de klinische bewaking intenser en van een hogere frequentie zijn.

CYP2D6 iso-enzym: Omdat het metabolisme van fluoxetine (evenals tricyclische antidepressiva, andere selectieve serotonine-antidepressiva) verband houdt met het hepatisch cytochroom CYP2D6 iso-enzymstelsel, kan gelijktijdige behandeling met geneesmiddelen die ook door dit enzymstelsel worden gemetaboliseerd interacties tussen de middelen als gevolg hebben. Men dient gelijktijdige behandeling met geneesmiddelen die vooral door dit iso-enzym worden gemetaboliseerd, en die een smalle therapeutische index hebben (zoals flecaïnide, encaïnide, carbamazepine, tricyclische antidepressiva), te initiëren of bij te stellen op de lage kant van hun doseringsbereik. Deze aanwijzing gaat ook op indien tijdens de voorafgaande 5 weken fluoxetine is gebruikt.

In de wetenschappelijke literatuur is farmacokinetische interactie gerapporteerd tussen CYP2D6-remmers en tamoxifen, waarbij een reductie van 65-75% in plasmaspiegels van de meer actieve vorm van tamoxifen, te weten endoxifen, werd aangetoond. In sommige studies is een verminderde werkzaamheid van tamoxifen gerapporteerd bij gelijktijdig gebruik van sommige SSRI antidepressiva. Omdat een verminderd effect van tamoxifen niet kan worden uitgesloten, dient gelijktijdig gebruik met krachtige CYP2D6-remmers (waaronder fluoxetine), indien enigszins mogelijk, vermeden te worden (zie rubriek 4.4).

Orale anticoagulantia: Gemeld is dat verandering van antistollingseffecten (laboratoriumwaarden en/of klinische tekenen en symptomen), zelden zonder consequent patroon maar wel met inbegrip van verhevigde bloeding, optreedt wanneer fluoxetine gelijktijdig met orale anticoagulantia wordt toegediend. Patiënten die met warfarine worden behandeld moeten nauwgezet op stollingseffecten worden bewaakt wanneer behandeling met fluoxetine wordt aangevangen of gestaakt (zie rubriek 4.4 onder "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 dat fluoxetine het alcoholgehalte in het bloed niet verhoogt en dat het de werkingen van alcohol niet versterkt. De combinatie van behandeling met SSRI's en het gebruik van alcohol wordt echter afgeraden.

Sint-Janskruid: Evenals 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 ongewenste bijwerkingen.

4.6 Gebruik bij zwangerschap en het geven van borstvoeding

Zwangerschap:

Hoewel fluoxetine tijdens de zwangerschap gebruikt kan worden, moet echter wel voorzichtigheid worden betracht, vooral tijdens de laatste zwangerschapsfase en direct voor aanvang van de weeën, aangezien sommige andere werkingen bij pasgeborenen zijn gemeld: geïrriteerdheid, tremor, hypotonie, aanhoudend huilen, moeite met zuigen of met slapen.

Deze symptomen kunnen wijzen op zowel serotonerge effecten als ontwenningssyndroom. Het tijdstip en de duur van deze symptomen kunnen verband houden met de lange halfwaardetijd van fluoxetine (4-6 dagen) en van de werkzame 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 effecten 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:

Gebleken is dat fluoxetine en diens metaboliet norfluoxetine met humane moedermelk worden uitgescheiden. Er zijn ongunstige reacties gemeld bij zuigelingen die met moedermelk werden gevoed. Indien geoordeeld wordt dat behandeling met fluoxetine als noodzakelijk is, moet men overwegen 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 gebruiken

Hoewel is aangetoond dat fluoxetine bij gezonde vrijwilligers geen invloed uitoefent op de psychomotorische capaciteiten, kan elk psychoactief geneesmiddel afbreuk doen aan het beoordelingsvermogen of de vaardigheden. Patiënten moet worden geadviseerd, het

autorijden of het bedienen van gevaarlijke apparaten te vermijden, totdat zij een redelijke mate van zekerheid hebben dat capaciteiten daartoe niet worden beïnvloed.

4.8 Bijwerkingen

De bijwerkingen kunnen met het voortschrijden van de behandeling in intensiteit en frequentie verminderen en leiden in het algemeen niet tot beëindiging van de behandeling.

Frequentieschattingen: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen iedere frequentiegroepering worden de bijwerkingen genoemd in afnemende ernst.

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

Het gehele lichaam: overgevoeligheid (bijv. pruritus, huiduitslag, urticaria, anafylactoïde reacties, vasculitis, serumziekte-achtige reacties, angio-oedeem)(zie rubriek 4.3 en 4.4), koude rillingen, serotoninesyndroom, fotosensitiviteit en, zeer zelden, toxische epidermale necrolyse (syndroom van Lyell).

Spijverteringsstelsel: Gastro-intestinale stoornissen (bijv. diarree, misselijkheid, braken, dyspepsie, dysfagie, parageusie), droge mond. Zelden zijn abnormale uitslagen van leverfunctieonderzoeken gerapporteerd. Zeer zelden: gevallen van idiosyncratische hepatitis.

Zenuwstelsel: Hoofdpijn, slaapstoornissen (bijv. abnormale dromen, insomnia), duizeligheid, anorexia, vermoeidheid (bijv. slaperigheid, doezeligheid), euforie, kortstondige abnormale bewegingen (bijv. zenuwtrekken, ataxie, tremor, myoclonus), convulsies en zelden psychomotorische rusteloosheid/akathisie (zie rubriek 4.4). Hallucinaties, manische reacties, verwardheid, agitatie, angst en verwante symptomen (bijv. nervositeit), verminderd concentratie- en denkvermogen (bijv. depersonalisatie), paniekaanvallen en, zeer zelden, serotoninesyndroom, suïcidale gedachten en suïcidaal gedrag (deze symptomen kunnen door de onderliggende aandoening worden veroorzaakt). 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).

Urogenitale stelsel: urineretentie, hoge mictiefrequentie.

Stoornissen van de voortplantingsorganen: seksuele disfunctie (vertraagde of uitblijvende ejaculatie, anorgasmie), priapisme, galactorroe.

Diverse stoornissen: Alopecie, geeuwen, abnormale visus (bijv. vertroebelde visus, mydriasis), zweten, vasodilatatie, artralgie, myalgie, orthostatische hypotensie, ecchymose. Andere hemorrhagische verschijnselen (bijv. gynaecologische bloedingen, gastro-intestinale bloedingen en andere cutane of mucosale bloedingen) zijn zelden gemeld (zie 'Voorzorgsmaatregelen', *Hemorragie*).

Hyponatriëmie: Hyponatriëmie (met inbegrip van serumnatriumgehalten lager dan 110 mmol/l) is zelden gerapporteerd en bleek van beëindiging van de fluoxetinemedicatie reversibel te zijn. Sommige van deze gevallen waren mogelijk het gevolg van ongepaste afscheiding van het antidiuretische hormoon. Het merendeel van de rapporten had betrekking op oudere patiënten en patiënten die diuretica gebruikten of anderszins een volumevermindering hadden.

Ademhalingsstelsel: Faryngitis, dyspneu. Pulmonale reacties (waaronder ontstekingsprocessen van uiteenlopende histopathologie en/of fibrose) zijn zelden gerapporteerd. Dyspneu is mogelijk het enige voorafgaande symptoom.

Botbreuken

Epidemiologische studies, voornamelijk bij patiënten van 50 jaar en ouder, laten bij patiënten die SSRI's en TCA's krijgen een hoger risico op botbreuken zien. Het mechanisme dat dit hogere risico veroorzaakt is onbekend.

Ontwenningverschijnselen gezien na staken van de behandeling met fluoxetine: Staken van fluoxetine leidt vaak tot ontwenningverschijnselen. Duizeligheid, sensorische aandoeningen (waaronder paresthesie), slaapstoornissen (waaronder slapeloosheid en intense dromen), asthenie, agitatie of angst, misselijkheid en/of overgeven, tremor en hoofdpijn zijn de meest gemelde reacties. Over het algemeen zijn deze symptomen licht tot matig en zelfbeperkend, hoewel ze bij sommige patiënten ernstig kunnen zijn en/of langer duren (zie rubriek 4.4). Daarom wordt geadviseerd om, als behandeling met fluoxetine niet meer nodig is, deze geleidelijk af te bouwen door geleidelijke verlaging van de dosis (zie rubriek 4.2 en 4.4).

Kinderen en adolescenten (zie rubriek 4.4):

Specifiek in deze groep zijn aanvullende bijwerkingen waargenomen die hieronder zijn beschreven.

In klinisch onderzoek met kinderen en adolescenten werd suïcidaal gerelateerd gedrag (suïcide pogingen en suïcidale gedachten) en vijandigheid vaker waargenomen bij behandeling met antidepressiva dan bij behandeling met placebo.

Manische reacties, waaronder manie en hypomanie, werden vaak gerapporteerd (2,6% van de fluoxetine behandelde patiënten vs. 0% placebogecontroleerde), welke in de meeste gevallen leidde tot staken van de behandeling. Deze patiënten hadden van tevoren geen episodes van manie of hypomanie gehad.

Na 19 weken behandeling, waren pediatrie patiënten die behandeld werden met fluoxetine 1,1 cm minder in lengte gegroeid ($p=0,004$) en 1,1 kg minder in gewicht aangekomen ($p=0,008$) dan patiënten die behandeld werden met placebo. Geïsoleerde gevallen van groeiachterstand zijn ook gemeld na klinisch gebruik.

In pediatrie klinisch onderzoek is epistaxis vaak gemeld en behandeling met fluoxetine is geassocieerd met een afname in alkalische fosfatasespiegels.

Geïsoleerde gevallen van bijwerkingen die mogelijk wijzen op vertraagde seksuele ontwikkeling of seksuele disfunctie zijn ook gemeld uit pediatrie onderzoek (zie ook rubriek 5.3).

De veiligheid van fluoxetine is niet systematisch vastgesteld voor chronische behandeling langer dan 19 weken.

4.9 Overdosering

Gevallen van overdosering van uitsluitend fluoxetine hebben doorgaans een goedaardig verloop. Bij overdosering zijn onder meer de volgende symptomen waargenomen: misselijkheid, braken, convulsies, cardiovasculaire disfunctie uiteenlopend van asymptomatische aritmieën tot hartstilstand, pulmonale disfunctie en tekenen van verandering in het centrale zenuwstelsel, variërend van opwinding tot coma. Sterfgevallen

als gevolg van overdosering van uitsluitend fluoxetine hebben zich uiterst sporadisch voorgedaan. Bewaking van hart- en levensfuncties wordt aanbevolen, evenals algemene symptomatische en ondersteunende maatregelen. Een specifiek antidotum is niet bekend.

Van geforceerde diurese, dialyse, hemoperfusie 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. Houd bij de behandeling van overdosering rekening met de mogelijkheid van meervoudige medicinale inwerking. 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 hebben gebruikt.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep: antidepressivum
ATC-code: N06 AB03

Fluoxetine is een selectieve remmer van de heropname van serotonine; deze functie is waarschijnlijk bepalend voor het werkingsmechanisme. Fluoxetine kent praktisch geen affiniteit tot andere receptoren zoals α_1 -, α_2 - en β -adrenerge serotonerge, dopaminerge, histaminerge₁, muscarinerge receptoren en GABA-receptoren.

Depressieve episoden: Er zijn klinische onderzoeken uitgevoerd bij patiënten met depressieve episoden versus placebogroepen en actieve controlegroepen. Fluoxetine bleek, gemeten naar de Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D), significant effectiever dan placebo. In deze onderzoeken leverde fluoxetine een significant hogere responscore (naar wordt weergegeven door een afname van 50% in de HAM-D score) en remissiescore op, in vergelijking met placebo.

Obsessieve-compulsieve stoornis: In korte-termijnonderzoeken (minder dan 24 weken) bleek fluoxetine significant effectiever dan placebo. Een dosering van 20 mg per dag leverde therapeutisch effect op, maar hogere doses (40 of 60 mg per dag) brachten hogere responscijfers teweeg. De werkzaamheid is niet in lange-termijnonderzoeken (drie verlengingsfasen van korte-termijnonderzoeken en een recidive-preventieonderzoek) aangetoond.

Boulimia nervosa: In korte-termijnonderzoeken (minder dan 16 weken) met polikliniekpatiënten die voldeden aan de DSM-III-R-criteria voor boulimia nervosa, bleek fluoxetine in een dosering van 60 mg per dag significant effectiever voor de vermindering 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 met patiënten die voldeden aan de diagnostische criteria voor premenstruele dysforische stoornis (PMDD) volgens DSM-IV. De patiënten werden voor deelname toegelaten indien hun symptomen van een zodanige ernst waren dat zij afbreuk deden aan de sociale en beroepsmatige functies en aan relaties met anderen. Patiënten die orale anti-conceptiemiddelen gebruikten, werden niet toegelaten. In het eerste onderzoek, waarin gedurende 6 cycli continu 20 mg per dag werd gedoseerd, werd verbetering waargenomen met betrekking tot de primaire werkzaamheidsparameter (geïrriteerdheid, angst en dysforie). In het tweede onderzoek, met intermitterende dosering in de luteale fase (20 mg per dag gedurende 14 dagen) gedurende 3 cycli, werd verbetering waargenomen met betrekking tot de primaire werkzaamheidsparameter (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 is extensief gebonden aan plasma-eiwitten (ca. 95%) en wordt breed gedistribueerd (distributievolume: 20-40 l/kg). Na enkele weken behandeling worden steady-state plasmaconcentraties bereikt. De steady-state concentraties na langdurige medicatie zijn gelijk aan de concentraties die na 4 tot 5 weken worden waargenomen.

Metabolisme

Fluoxetine heeft een niet-lineair farmacokinetisch profiel met een 'first-pass' effect in de lever. De maximale plasmaconcentratie wordt in het algemeen 6 tot 8 uur na de toediening bereikt. Fluoxetine wordt extensief gemetaboliseerd door het polymorfe enzym CYP2D6. Fluoxetine wordt primair door de lever gemetaboliseerd tot de werkzame metaboliet norfluoxetine (demethylfluoxetine), door demethylering.

Eliminatie

De eliminatiehalfwaardetijd van fluoxetine is 4 tot 6 dagen en die van norfluoxetine bedraagt 4 tot 16 dagen. Deze lange halfwaardetijden zijn bepalend voor het voortduren van de werkzaamheid van het middel gedurende 5-6 weken na beëindiging. De uitscheiding geschiedt voornamelijk (ongeveer 60%) via de nieren. Fluoxetine komt voor in de moedermelk.

Risicogroepen

- Ouderen: Bij gezonde ouderen worden de kinetische parameters niet veranderd in vergelijking met jongere patiënten.
- Leverinsufficiëntie: In geval van leverinsufficiëntie (alcoholische cirrose) worden de halfwaardetijden van fluoxetine en norfluoxetine verlengd tot respectievelijk 7 en 12 dagen. Een lagere of minder frequente dosering moet dan worden overwogen.
- Nierinsufficiëntie: Na toediening van fluoxetine als enkelvoudige dosis bij patiënten met een lichte, matige of volledige nierinsufficiëntie (anurie) zijn de kinetische parameters niet veranderd in vergelijking met gezonde vrijwilligers. Na herhaalde toediening kan echter een verhoging van het steady-state niveau van de plasmaconcentraties worden waargenomen.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

In-vitro-onderzoeken en onderzoeken met proefdieren verschaffen geen aanwijzingen van carcinogeniteit, mutageniteit of verslechtering van de vruchtbaarheid.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Voorverstijfseld maïszetmeel, dimeticon 350 (E900).

Capsule: gelatine, titaandioxide (E171), geel ijzeroxide (E172), patentblauw V (E131).

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

PP/Al blisterverpakking:	60 maanden.
PVC/PVDC/Al blisterverpakking	36 maanden
en HDPE pot	48 maanden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel is er geen speciale bewaartemperatuur.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

PP/Al blisterverpakking of PVC/PVDC/Al blisterverpakking, 30 en 100 capsules.

Polyethyleen (HDPE) pot met polyethyleen dop, 30 en 100 capsules
Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Instructies voor gebruik en verwerking

Niet van toepassing.

7. Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Sandoz B.V.
Veluwezoom 22
Almere
Nederland

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

In het register ingeschreven onder RVG 30007

9. DATUM VAN GOEDKEURING/VERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

9 december 2003

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE SAMENVATTING

Laatste volledige herziening: 14 december 2004

Laatste gedeeltelijke herziening: betreft rubriek 4.2-4.8: 5 augustus 2011