

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Fluoxetine Disper Mylan 20 mg, dispergeerbare tabletten.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke dispergeerbare tablet bevat fluoxetinehydrochloride overeenkomend met 20 mg fluoxetine.

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1

3. FARMACEUTISCHE VORM

Dispergeerbare tablet.

Een ovale, normaal convexe, witte tablet met de inscriptie "FL|20" op de ene zijde en "G" op de andere zijde.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1. Therapeutische indicaties

- Episodes van depressie in engere zin, in het bijzonder die met vitale kenmerken.
- 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 aan volwassenen.

Episodes van depressie in engere zin, in het bijzonder die met vitale kenmerken

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 hogere doseringen het risico van bijwerkingen toeneemt, kan bij het uitblijven van respons na twee 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. Systematische onderzoeken naar het antwoord op de vraag hoe lang behandeling met fluoxetine moet worden voortgezet ontbreken, maar obsessieve-compulsieve stoornis (OCD) is een chronische aandoening en het is 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.

Alle indicaties

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

Fluoxetine kan als een enkele of verdeelde dosis worden toegediend, tijdens of tussen de maaltijden door.

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 dient niet gebruikt te worden bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar (zie rubriek 4.4, Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik).

Ouderen: omzichtigheid is geboden bij verhoging van de dosis 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 5.2 Farmacokinetische eigenschappen) of bij patiënten bij wie gelijktijdige toediening van andere geneesmiddelen het risico van interactie met Fluoxetine (zie 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: 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.

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 gecontraïndiceerd 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 (bijv. moclobemide en linezolide) wordt afgeraden. Echter, na beëindiging van medicatie met een reversibele MAOI kan behandeling met fluoxetine de daaropvolgende dag worden aangevangen.

4.4. Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

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 Disper Mylan 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.

Gebruik bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar

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. Indien, op grond van een klinische noodzaak, een besluit wordt genomen om te behandelen, dan dient de patiënt zorgvuldig gecontroleerd te worden op het optreden van suïcidale symptomen. Daarnaast ontbreken lange-termijn veiligheidsgegevens bij kinderen en adolescenten over groei, maturatie en cognitieve en gedragsontwikkeling.

Waarschuwingen

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.

Voorzorgsmaatregelen

Convulsies: Convulsies vormen bij het gebruik van antidepressiva een risicofactor. Daarom moet behandeling met fluoxetine, evenals bij andere antidepressiva het geval is, bij patiënten met een voorgeschiedenis van convulsies met voorzichtigheid worden begonnen. 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 lever disfunctie wordt een lagere dosering, bijvoorbeeld toediening om de dag, aanbevolen. Bij aan dialysebehandeling onderworpen patiënten met ernstige nierfunctiestoornissen (glomerulatiesnelheid < 10 ml/min) is, na toediening van fluoxetine 20 mg per dag gedurende 2 maanden, geen verschil waargenomen in de plasmaniveaus van fluoxetine of norfluoxetine in vergelijking met controlepatiënten met een normale nierfunctie.

Hartaandoeningen: In ECG's afgenomen bij 312 patiënten die in dubbelblinde klinische onderzoeken fluoxetine kregen toegediend, zijn geen tot hartblokkade leidende geleidingsafwijkingen waargenomen. De klinische ervaring bij acute hartstoornissen is echter beperkt. Omzichtigheid is daarom aan te raden.

Gewichtsverlies: Bij patiënten die fluoxetine gebruiken kan gewichtsverlies optreden. Gewoonlijk blijft de mate hiervan echter in verhouding met het lichaamsgewicht bij aanvang van de behandeling.

Diabetes: Bij diabetespatiënten kan behandeling met een SSRI invloed hebben op de glykemische regulatie. Tijdens therapie met fluoxetine is hypoglykemie waargenomen en na het staken van de therapie heeft zich hyperglykemie ontwikkeld. Het kan noodzakelijk zijn, de dosering van insuline en/of orale hypoglycaemica aan te passen.

Hemorragie: Er is melding gemaakt van cutane bloedingafwijkingen 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

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 (zie rubriek 5.2 Farmacokinetische eigenschappen).

Monoamine-oxidaseremmers: (zie 'Contra-indicaties')

Niet aanbevolen combinaties:

MAOI-A of linezolide (antibioticum – reversibele, niet-selectieve MAOI) (zie rubriek 4.3).

Combinaties die bij gebruik voorzorgen vereisen:

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

Fenytoïne: Bij gebruik in combinatie met fluoxetine zijn veranderingen in de bloedwaarden waargenomen. In enkele gevallen zijn toxiciteitverschijnselen 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 en 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 en tricyclische antidepressiva), te initiëren of bij te stellen op de lage kant van hun doseringsbereik. Deze aanwijzing geldt ook indien tijdens de voorafgaande 5 weken fluoxetine is gebruikt.

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 'Voorzorgsmaatregelen', Hemorragie).

Elektroconvulsieve therapie (ECT): Er zijn sporadisch meldingen geweest van langdurige convulsies bij met fluoxetine behandelde patiënten die aan ECT werden onderworpen. Voorzichtigheid is daarom geboden.

Alcohol: Bij formeel onderzoek bleek 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 kruidenpreparaat Sint-Janskruid (*Hypericum perforatum*) optreden. Deze interacties kunnen leiden tot een toename van ongewenste bijwerkingen.

4.6. Zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap: Onderzoekgegevens van een groot aantal aan fluoxetine blootgestelde zwangerschappen leveren geen aanwijzingen op van teratogene effecten van fluoxetine. Fluoxetine kan tijdens de zwangerschap worden gebruikt. Hierbij moet echter wel voorzichtigheid worden betracht, vooral tijdens de laatste zwangerschapsfasen en direct voor aanvang van de weeën, aangezien de volgende 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 ontwenningsyndroom. Het tijdstip en de duur van deze symptomen kunnen verband houden met de lange halfwaardetijd van fluoxetine (4-6 dagen) en van de werkzame metabooliet norfluoxetine (4-16 dagen).

Epidemiologische gegevens wijzen erop dat het gebruik van SSRI's tijdens de zwangerschap, vooral laat in de zwangerschap, het risico op persisterende pulmonale hypertensie bij de neonat (PPHN) kan verhogen. Het waargenomen risico was ongeveer 5 gevallen per 1000 zwangerschappen. In de algemene populatie komen 1 tot 2 gevallen van PPHN per 1000 zwangerschappen voor.

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.

Borstvoeding: Gebleken is dat fluoxetine en diens metabooliet 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 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 bedienen

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 verminderen en leiden in het algemeen niet tot beëindiging van de behandeling.

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

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

Het gehele lichaam: Overgevoeligheid (bijv. pruritus, huiduitslag, urticaria, anafylactoïde reacties, vasculitis, serumziekte-achtige reacties, angio-oedeem) (zie 'Contra-indicaties en 'Waarschuwingen'), koude rillingen, serotoninesyndroom, fotosensitiviteit en, zeer zelden,

toxische epidermale necrolyse (syndroom van Lyell).

Spijverteringsstelsel: Gastro-intestinale stoornissen (bijv. diarree, misselijkheid, braken, dyspepsie, dysfagie, veranderde smaakwaarneming), 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 psychomotorische 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), zeer zelden serotoninesyndroom.

Er zijn gevallen van suicidale ideevorming en suicidaal 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: Alopecia, 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 na beëindiging van de fluoxetinemedicatie reversibel te zijn. Sommige van deze gevallen waren mogelijk het gevolg van ongepaste afscheiding van het antidiuretisch 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.

Er zijn in samenhang met SSRI's ontweningsverschijnselen bij het beëindigen gerapporteerd, hoewel het beschikbare onderzoekmateriaal niet aangeeft dat deze te wijten waren aan afhankelijkheid. Algemene symptomen zijn onder meer duizeligheid, paresthesie, hoofdpijn, angst en misselijkheid. De meeste van deze symptomen zijn licht en zelfbeperkend. Fluoxetine is slechts zelden met dergelijke symptomen in verband gebracht. De plasmaconcentraties van fluoxetine en norfluoxetine nemen bij beëindiging van de therapie geleidelijk af. Bij de meeste patiënten is geleidelijke afbouw van de dosering daarom niet nodig.

4.9. Overdosering

Gevalen van overdosering van uitsluitend fluoxetine hebben doorgaans een gunstig 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 categorie: 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 kent praktisch geen affiniteit tot andere receptoren zoals α_1 -, α_2 -en β -adrenerge serotonerge, dopaminerge, histaminerge₁, muscarinerge receptoren en GABA-receptoren.

Episodes van depressie in engere zin, in het bijzonder die met vitale kenmerken: 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-termijn onderzoeken (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-termijn onderzoeken (drie verlengingsfasen van korte-termijn onderzoeken en een recidive-preventieonderzoek) aangetoond.

Boulimia nervosa: In korte-termijn onderzoeken (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 statische 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 'first pass' effect in de lever. De maximale plasmaconcentratie wordt in het algemeen 6 tot 8 uur na toediening bereikt. Fluoxetine wordt extensief gemetaboliseerd door het polymorfe enzym CYP2D6. Fluoxetine wordt primair door de lever gemetaboliseerd tot de werkzame metabooliet 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 (ca. 60%) via de nieren. Fluoxetine wordt uitgescheiden in 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 de steady state 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

Microkristallijne cellulose, watervrij colloïdaal siliciumdioxide, maïszetmeel, crospovidon, sacharine natrium, magnesiumstearaat, pepermunt poeder.

6.2. Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3. Houdbaarheid

2 jaar.

6.4. Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C.

6.5. Aard en inhoud van de verpakking

Polypropyleen flacons met polyethyleen deksel verpakt per 30, 100, 250 en 500 tabletten of high density polyethyleen flacons met polypropyleen schroefdop verpakt per 100 en 250 tabletten.

PVC/PE/PVdC/Al blisterverpakkingen verpakt per 7, 12, 14, 28 en 30 tabletten.
PVC/PE/PVdC/Al blisterverpakkingen verpakt per 30 (30x1) en 100 (100x1) tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6. Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

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

Mylan B.V.
Dieselweg 25
3752 LB Bunschoten

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

RVG 32369, Fluoxetine Disper Mylan 20 mg, dispergeerbare tabletten

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

03-10-2003 / 29-05-2007

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke herziening betreft rubriek 4.6 en 4.8: 13 december 2010.