


Fluoxetine Aurobindo 20 mg, hardcapsules	RVG 117874	
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken		
		Rev.nr. 2301 Pag. 1 van 19

1. NAAM VAN HET PRODUCT

Fluoxetine Aurobindo 20 mg, harde capsules

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke harde capsule bevat 22,357 mg fluoxetinehydrochloride, overeenkomend met 20 mg fluoxetine.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1

3. FARMACEUTISCHE VORM

Harde capsule.

Formaat "4" gelatine capsule, met een ondoorzichtig groene bovenkant en gele onderkant, gevuld met wit tot gebroken wit poeder. De groene kant is bedrukt met 'J' en de gele kant met '96', met zwarte inkt.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Volwassenen:

- Depressieve episodes
- Obsessief-compulsieve stoornis (OCS)
- Boulimia nervosa: Fluoxetine Aurobindo is geïndiceerd als aanvulling op psychotherapie, om vraatzucht en laxeren te verminderen

Kinderen en adolescenten in de leeftijd van 8 jaar en ouder:

Matige tot ernstige depressieve episodes, indien de depressie niet reageert op psychologische therapie na 4-6 sessies. Antidepressiva moeten alleen aangeboden worden aan een kind of adolescent met matige tot ernstige depressie en enkel in combinatie met gelijktijdige psychotherapie.

4.2 Dosering en wijze van toediening


Dosering

Volwassenen

- *Depressieve episodes:*

Volwassenen en ouderen: De aanbevolen dosering 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 op 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 ten minste 6 maanden te worden voortgezet om er zeker van te zijn dat zij vrij zijn van symptomen.

Fluoxetine Aurobindo 20 mg, hardcapsules	RVG 117874	
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr. 2301	Pag. 2 van 19

- *Obsessief-compulsieve stoornis (OCS)*

Volwassenen en ouderen: de aanbevolen dosis is 20 mg per dag. Hoewel het risico van bijwerkingen toeneemt bij hogere doseringen 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.

Als na 10 weken geen verbetering is opgetreden, dient de behandeling met fluoxetine heroverwogen te worden. Als een goede therapeutische respons is verkregen, kan de behandeling worden voortgezet met een dosering die is aangepast aan de individuele patiënt. Er zijn geen systematische studies uitgevoerd die aantonen hoe lang fluoxetine behandeling dient te worden voortgezet. OCS is echter een chronische aandoening, het is daarom redelijk om voortzetting van de behandeling langer dan 10 weken te overwegen bij patiënten die positief reageren op de behandeling. Aanpassingen in de doseringen dienen voorzichtig en per individuele patiënt te worden uitgevoerd om patiënten op de laagste effectieve dosering te houden. De noodzaak van de behandeling dient regelmatig geëvalueerd te worden. Sommige klinici raden gelijktijdige gedragspsychotherapie aan bij patiënten die goed reageren op farmacotherapie.

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

- *Boulimia nervosa:*

Volwassenen en ouderen: De aanbevolen dosering is 60 mg per dag.

Lange-termijn effectiviteit (langer dan 3 maanden) is niet aangetoond bij boulimia nervosa.

- *Volwassenen - Alle indicaties*

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

Pediatrische patiënten

Kinderen en adolescenten van 8 jaar en ouder (Matige tot ernstige depressieve episodes):

De behandeling dient gestart en gevolgd te worden onder specialistische supervisie. De aanvangsdosis is 10 mg/dag, gegeven in een andere farmaceutische vorm (dispergeerbare tablet). 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 lichaamsgewicht:


Door de hogere plasmaspiegels bij kinderen met een laag lichaamsgewicht 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 continuering van de behandeling herzien te worden na 6 maanden. Indien geen klinisch voordeel is bereikt binnen 9 weken, dient de behandeling te worden heroverwogen

Oudere patiënten

Bij verhoging van de dosering is voorzichtigheid geboden en de dagelijkse dosering dient in het algemeen de 40 mg niet te overschrijden. De maximale aanbevolen dosering bedraagt 60 mg per dag.

Leverinsufficiëntie

Fluoxetine Aurobindo 20 mg, hardcapsules	RVG 117874	
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr. 2301	

Men dient een lagere of minder frequente dosis (bijv. om de dag 20 mg) te overwegen bij patiënten met leverinsufficiëntie (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 bij staken van de behandeling met fluoxetine: Abrupt staken dient vermeden te worden. Indien de behandeling met dit middel wordt stopgezet, dient de dosering geleidelijk over een periode van ten minste één tot twee weken verlaagd te worden om het risico op onthoudingsverschijnselen te verminderen (zie rubriek 4.4 en rubriek 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.

Wijze van toediening

Voor orale toediening

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 stoffen van het geneesmiddel nog wekenlang in het lichaam aanwezig. Men dient dit bij aanvang of beëindiging van de behandeling in ogenschouw te nemen.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Fluoxetine is gecontra-indiceerd in combinatie met een irreversibele, niet-selectieve monoamine-oxidaseremmer (MOAI) (bijvoorbeeld iproniazide) (zie de rubrieken 4.4 en 4.5).

Fluoxetine is gecontra-indiceerd in combinatie met metoprolol gebruikt bij hartinsufficiëntie (zie rubriek 4.5).


4.4 Speciale waarschuwingen en bijzondere voorzorgen bij gebruik

Pediatrische patiënten

Gebruik bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar

In klinische onderzoeken werden suïcidaal gedrag (zelfmoordpoging 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 depressieve episodes en het dient niet gebruikt 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 beschikbaar over kinderen en adolescenten, inclusief gegevens over groei, seksuele rijping en cognitieve, emotionele en gedragsontwikkelingen (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 5.1). 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

Fluoxetine Aurobindo 20 mg, hardcapsules	RVG 117874	
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr. 2301	Pag. 4 van 19

puberteitontwikkeling (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 naar 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.

Suicide/suïcidale gedachten of verslechtering van de klinische toestand

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 nauwlettend 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 aandoeningen waarvoor fluoxetine wordt voorgeschreven, kunnen ook geassocieerd worden met een toegenomen risico op aan suïcide gerelateerde gebeurtenissen. Bovendien kunnen deze aandoeningen comorbide zijn met depressieve stoornis. Dezelfde voorzorgsmaatregelen die in acht worden genomen bij de behandeling van patiënten met 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 ideevorming vertonen, is bekend dat ze een groter risico lopen op het ontwikkelen van suïcidale gedachten of suïcidepogingen en deze patiënten moeten tijdens de behandeling nauwlettend gevolgd worden. Een meta-analyse van placebogecontroleerde 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 patiënten met een verhoogd risico, dienen nauwlettend gevolgd te worden tijdens behandeling met deze geneesmiddelen, in het bijzonder in het begin van de behandeling en na dosisaanpassingen. Patiënten (en verzorgers van patiënten) moeten op de hoogte worden gebracht van de noodzaak om te letten op elke klinische verslechtering, suïcidaal gedrag of suïcidale gedachten en ongewone gedragsveranderingen en onmiddellijk contact met de arts op te nemen wanneer deze symptomen zich voordoen.

Cardiovasculaire effecten

Tijdens de postmarketingperiode zijn er gevallen van verlenging van het QT-interval en ventriculaire aritmieën, waaronder torsade de pointes, gemeld (zie rubrieken 4.5, 4.8 en 4.9). Fluoxetine dient voorzichtig gebruikt te worden bij patiënten met aandoeningen als congenitaal lang QT-syndroom, een voorgeschiedenis van QT-verlenging in de familie of andere klinische aandoeningen die predisponeren voor aritmieën (bijv. hypokaliëmie, hypomagnesiëmie, bradycardie, acuut myocardinfarct of niet-gecompenseerd hartfalen) of bij verhoogde blootstelling aan fluoxetine (bijv. leverfunctiestoornis) of bij gelijktijdig gebruik met geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze QT-verlenging en/of torsade de pointes induceren (zie rubriek 4.5).

Als patiënten met een stabiele hartaandoening worden behandeld, dient voordat de behandeling wordt gestart een herbeoordeling van het ECG overwogen te worden.

Fluoxetine Aurobindo 20 mg, hardcapsules	RVG 117874	
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken		
		Rev.nr. 2301 Pag. 5 van 19

Als er zich tijdens behandeling met fluoxetine tekenen van hartaritmieën voordoen, dient gestopt te worden met de behandeling en dient er een ECG gemaakt te worden.

Irreversibele, niet-selectieve monoamine-oxidaseremmers (bijvoorbeeld iproniazide)

Er zijn enkele gevallen van ernstige en soms fatale reacties gemeld bij patiënten bij wie een selectieve serotonine-heropnameremmer (SSRI) werd toegediend in combinatie met een irreversibele, niet-selectieve monoamine-oxidaseremmer (MAOI). In deze gevallen werden symptomen waargenomen gelijkend op het serotoninesyndroom (dat verward kan worden met het maligne neuroleptisch syndroom en soms als zodanig wordt gediagnosticeerd). Bij patiënten die dergelijke reacties ondervinden kunnen cyproheptadine of dantroleen een gunstige invloed hebben. Symptomen van een interactie met een MAOI zijn: hyperthermie, stijfheid, myoclonus, autonome instabiliteit, met mogelijk snelle fluctuaties van de vitale parameters, veranderingen in de mentale gesteldheid, inclusief verwardheid, geïrriteerdheid en extreme agitatie die zich kan ontwikkelen tot delirium en coma.

Daarom is fluoxetine gecontra-indiceerd in combinatie met een irreversibele niet-selectieve MAOI (zie rubriek 4.3). Vanwege het 2 weken aanhoudende effect van deze laatste, dient behandeling met fluoxetine pas gestart te worden 2 weken na stoppen met een irreversibele niet-selectieve MAOI. Ook moeten na het beëindigen van een behandeling met fluoxetine ten minste 5 weken verstrijken voordat met een irreversibele, niet-selectieve MAOI kan worden begonnen.

Serotoninesyndroom of maligne neurolepticasyndroom-achtige verschijnselen

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 (onder andere L-tryptofaan), buprenorfine en/of neuroleptische geneesmiddelen (zie rubriek 4.5).


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 mogelijk snelle fluctuatie van vitale parameters, 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 gestart.

Manie

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

Hemorragie

Er is melding gemaakt van cutane bloedingsafwijkingen bij het gebruik van SSRI's, zoals ecchymose en purpura. Ecchymose is gemeld als een sporadisch optredende reactie tijdens 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 trombocytfunctie beïnvloeden (bijv. atypische antipsychotica zoals clozapine, fenothiazinen, de meeste tricyclische antidepressiva, aspirine, NSAID's) of andere geneesmiddelen waardoor het risico op bloeding wordt vergroot, alsmede bij patiënten met een voorgeschiedenis van bloedingsstoornissen (zie rubriek 4.5).

Fluoxetine Aurobindo 20 mg, hardcapsules	RVG 117874	
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken		
		Rev.nr. 2301 Pag. 6 van 19

SSRI's/SNRI's kunnen het risico op postpartumbloeding verhogen (zie rubriek 4.6, 4.6).

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 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 instabiele convulsieve aandoeningen/epilepsie, en patiënten met beheersbare epilepsie moeten zorgvuldig worden gecontroleerd.

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.

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 mogelijk, vermeden te worden tijdens behandeling met tamoxifen (zie rubriek 4.5).

Acathisie/psychomotorische rusteloosheid

Het gebruik van fluoxetine is geassocieerd met de ontwikkeling van acathisie, 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.

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 hypoglykemics aan te passen.

Lever-/nierfunctie


Fluoxetine wordt uitgebreid gemetaboliseerd door de lever en wordt door de nieren uitgescheiden. Bij patiënten met een significante leverdisfunctie wordt een lagere dosering, bijvoorbeeld toediening om de dag, aanbevolen. Bij aan dialysebehandeling onderworpen patiënten met ernstige nierfunctiestoornissen (glomerulaire filtratiesnelheid < 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.

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.

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.

Fluoxetine Aurobindo 20 mg, hardcapsules	RVG 117874	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr. 2301	

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 circa 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 ontwenningverschijnselen 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 en/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 ten minste één tot twee weken, afhankelijk van de behoefte van de patiënt (zie: 'Ontwenningverschijnselen gezien bij staken van de behandeling met fluoxetine', rubriek 4.2).

Mydriase:

In relatie tot fluoxetine is mydriase gerapporteerd; daarom moet fluoxetine voorzichtig gebruikt worden als het wordt voorgeschreven aan patiënten met verhoogde intra-oculaire druk of aan patiënten met risico van acute nauwekamerhoekglaucoom.

Seksuele disfunctie

Selectieve serotonine heropnameremmers (SSRI's)/ serotonine noradrenaline-heropnameremmers (SNRI's) kunnen symptomen van seksuele disfunctie veroorzaken (zie paragraaf 4.8). Er zijn meldingen geweest van langdurige seksuele disfunctie waar de symptomen bleven aanhouden ondanks het staken van de behandeling met SSRI's/SNRI.

Fluoxetine Aurobindo bevat natrium

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tabletcapsule, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.


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).

Gecontra-indiceerde combinaties

Irreversibele, niet-selectieve monoamine-oxidaseremmers (bijvoorbeeld iproniazide): Er zijn enkele gevallen van ernstige en soms fatale reacties gemeld bij patiënten bij wie een selectieve serotonine-heropnameremmer (SSRI) werd toegediend in combinatie met een irreversibele, niet-selectieve monoamine-oxidaseremmer (MAOI).

In deze gevallen werden symptomen waargenomen gelijkend op het serotoninesyndroom (dat verward kan worden met het maligne neuroleptisch syndroom en soms als zodanig wordt gediagnosticeerd). Bij patiënten die dergelijke reacties ondervinden kunnen cyproheptadine of dantroleen een gunstige invloed hebben. Symptomen van interactie met een MAOI zijn:

Fluoxetine Aurobindo 20 mg, hardcapsules	RVG 117874	
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken		Rev.nr. 2301 Pag. 8 van 19

hyperthermie, stijfheid, myoclonus, autonome instabiliteit, met mogelijk snelle fluctuaties van de vitale parameters, 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 irreversibele niet-selectieve MAOI (zie rubriek 4.3). Vanwege het 2 weken aanhoudende effect van deze laatste, dient behandeling met fluoxetine pas gestart te worden 2 weken na stoppen met een irreversibele niet-selectieve MAOI. Ook moeten na het beëindigen van een behandeling met fluoxetine ten minste 5 weken verstrijken voordat met een irreversibele, niet-selectieve MAOI kan worden begonnen.

Metoprolol gebruikt bij hartfalen: de kans op bijwerkingen van metoprolol, waaronder excessieve bradycardie, kan verhoogd zijn vanwege een remming van het metabolisme hiervan door fluoxetine (zie rubriek 4.3).

Niet-aanbevolen combinaties

Tamoxifen: In de literatuur is farmacokinetische interactie gerapporteerd tussen CYP2D6-remmers en tamoxifen, waarbij een reductie van 65-75 % in plasmaspiegels van een van de meer actieve vormen 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).

Alcohol: Bij formeel onderzoek bleek dat fluoxetine het alcoholgehalte in het bloed niet verhoogt en dat het de effecten van alcohol niet versterkt. De combinatie van behandeling met SSRI's en het gebruik van alcohol wordt echter afgeraden.

MAOI-A waaronder linezolid en methylthioninium chloride (methyleenblauw): Kans op serotoninesyndroom, waaronder diarree, tachycardie, zweten, tremor, verwardheid of coma. Als gelijktijdig gebruik van deze werkzame stoffen met fluoxetine niet kan worden vermeden, dient er een nauwkeurige klinische monitoring plaats te vinden en de gelijktijdig toegediende middelen dienen met een lagere aanbevolen dosis gestart te worden. (zie rubriek 4.4).


Mequitazine: de kans op bijwerkingen van mequitazine (zoals verlenging van het QT-interval) kan verhoogd zijn vanwege een remming van het metabolisme hiervan door fluoxetine.

Combinaties waarbij voorzichtigheid is geboden:

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 toegediende geneesmiddel en aan het bewaken van de klinische status.

Serotoninerge geneesmiddelen (lithium, tramadol, triptanen, triptofaan, selegeline (MAOI-B), Sint-Janskruid (Hypericum perforatum)) : Een zwak serotoninesyndroom is gerapporteerd als SSRI's worden gegeven in combinatie met geneesmiddelen die ook een serotonerg effect hebben. Daarom dient het gelijktijdig gebruik van fluoxetine met deze geneesmiddelen voorzichtig te geschieden, met een nauwere en frequentere klinische monitoring (zie rubriek 4.4).

Buprenorfine-bevattende geneesmiddelen

Fluoxetine Aurobindo 20 mg, hardcapsules	RVG 117874	
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr. 2301	

Fluoxetine Aurobindo moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij gelijktijdige toediening met buprenorfine bevattende geneesmiddelen, aangezien het risico op het serotoninesyndroom, een potentieel levensbedreigende aandoening, wordt verhoogd (zie rubriek 4.4).

Verlenging van het QT-interval: Er zijn geen farmacokinetische en farmacodynamische onderzoeken uitgevoerd tussen fluoxetine en andere geneesmiddelen die het QT-interval verlengen. Een additief effect van fluoxetine en deze geneesmiddelen kan niet worden uitgesloten. Daarom dient gelijktijdige toediening van fluoxetine met geneesmiddelen die het QT-interval verlengen, met voorzichtigheid te gebeuren; hiertoe behoren onder andere klasse IA en III anti-aritmica, antipsychotica (bijv. fenothiazinederivaten, pimozide, haloperidol), tricyclische antidepressiva, bepaalde antimicrobiële middelen (bijv. sparfloxacine, moxifloxacine, erytromycine IV, pentamidine), antimalariabehandeling in het bijzonder halofantrine, bepaalde antihistaminica (astemizol, mizolastine) (zie rubrieken 4.4, 4.8 en 4.9).

Geneesmiddelen die de hemostase beïnvloeden (orale anticoagulantia met welk werkingsmechanisme dan ook, trombocyttaggregatieremmers waaronder aspirine en NSAID's): verhoogde kans op bloedingen. Klinische monitoring en frequentere INR-bepaling bij anticoagulantia wordt aanbevolen. Een dosisaanpassing tijdens de behandeling met fluoxetine en na stopzetten hiervan, kan passend zijn (zie rubrieken 4.4 en 4.8).

Cyproheptadine: Er zijn rapporten van individuele gevallen van verminderde antidepressieve werkzaamheid van fluoxetine wanneer het gebruikt wordt in combinatie met cyproheptadine.

Geneesmiddelen die hyponatriëmie induceren: Hyponatriëmie is een bijwerking van fluoxetine. Gebruik in combinatie met andere middelen die in verband gebracht worden met hyponatriëmie (bijvoorbeeld diuretica, desmopressine, carbamazepine en oxcarbazepine) kan leiden tot een verhoogd risico (zie rubriek 4.8).


Geneesmiddelen die de epileptogene drempel verlagen: Convulsies zijn een bijwerking van fluoxetine. Gebruik in combinatie met andere middelen die de drempel voor convulsies kunnen verlagen (bijvoorbeeld tricyclische antidepressiva, andere SSRI's, fenothiazines, butyrofenonen, mefloquine, chloroquine, bupropion, tramadol) kunnen een verhoogd risico geven.

Andere geneesmiddelen die door CYP2D6 worden gemetaboliseerd: Fluoxetine is een sterke remmer van het CYP2D6-enzym; daarom kan de gelijktijdige behandeling met geneesmiddelen die ook door dit enzymstelsel worden gemetaboliseerd tot interacties leiden, in het bijzonder als ze een smalle therapeutische index hebben (zoals flecaïnide, propafenon en nebivolol) en die worden getitreerd, maar ook met atomoxetine, carbamazepine, tricyclische antidepressiva en risperidon. De dosering dient begonnen of aangepast te worden aan de onderkant van het doseringsbereik. Dit kan ook het geval zijn als fluoxetine is ingenomen in de voorafgaande 5 weken.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap:

Enkele epidemiologische onderzoeken suggereren een toegenomen kans op cardiovasculaire afwijkingen in verband met het gebruik van fluoxetine gedurende het eerste trimester. Het mechanisme is onbekend. Globaal suggereren de gegevens dat de kans op het krijgen van een kind met een cardiovasculaire afwijking na blootstelling van de moeder aan fluoxetine in de buurt van de 2 per 100 ligt vergeleken met een verwacht aantal van zulke afwijkingen van ongeveer 1 op 100 bij de algemene bevolking.

Fluoxetine Aurobindo 20 mg, hardcapsules	RVG 117874	
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken		
		Rev.nr. 2301 Pag. 10 van 19

Epidemiologische gegevens suggereren dat het gebruik van SSRI's tijdens de zwangerschap, in het bijzonder aan het eind van de zwangerschap, de kans op persisterende pulmonaire hypertensie bij de pasgeborene (PPHN) kan verhogen. De waargenomen kans was ongeveer 5 gevallen per 1000 zwangerschappen. In de algemene bevolking komen 1 tot 2 gevallen van PPHN per 1000 zwangerschappen voor.

Fluoxetine dient tijdens de zwangerschap niet gebruikt te worden, tenzij behandeling met fluoxetine voor de klinische toestand van de vrouw nodig is en dat het mogelijk risico voor de foetus rechtvaardigt. Plotseling staken van de behandeling moet tijdens de zwangerschap vermeden worden (zie rubriek 4.2 "Dosering en wijze van toediening"). Als fluoxetine tijdens de zwangerschap gebruikt wordt, moet echter wel voorzichtigheid worden betracht, vooral tijdens de laatste zwangerschapsfase en direct voor aanvang van de weeën, aangezien sommige andere effecten 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 metaboliet norfluoxetine (4-16 dagen).

Observationele gegevens wijzen op een verhoogd risico (minder dan factor 2) op postpartumbloeding na blootstelling aan SSRI/SNRI in de maand voorafgaand aan de geboorte (zie rubriek 4.4, 4.8).

Borstvoeding:

Gebleken is dat fluoxetine en diens metaboliet norfluoxetine met humane moedermelk worden uitgescheiden. Er zijn bijwerkingen 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.

Vruchtbaarheid:

Gegevens uit dieronderzoek hebben aangetoond dat fluoxetine van invloed kan zijn op de kwaliteit van het sperma (zie rubriek 5.3).

Uit meldingen bij de mens is gebleken dat bij sommige SSRI's het effect op de kwaliteit van het sperma reversibel is.

Er is tot nu toe geen effect op de vruchtbaarheid bij de mens waargenomen.


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

Fluoxetine heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op 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 ze er redelijk zeker van zijn dat hun prestaties niet worden beïnvloed.

4.8 Bijwerkingen

a. Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meest vaak gemelde bijwerkingen bij met fluoxetine behandelde patiënten zijn hoofdpijn, misselijkheid, slaperigheid, vermoeidheid en diarree. De bijwerkingen kunnen met het

Fluoxetine Aurobindo 20 mg, hardcapsules	RVG 117874	
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken		
		Rev.nr. 2301 Pag. 11 van 19

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


b. Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

De tabel hieronder geeft de bijwerkingen weer die zijn waargenomen bij de behandeling met fluoxetine van volwassenen en pediatrie patiënten. Sommige van deze bijwerkingen zijn in overeenstemming met andere SSRI's .

De tabel hieronder geeft de bijwerkingen weer die zijn waargenomen in klinische onderzoeken (n=9297) en uit spontane meldingen.

Frequentieschattingen: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$). en niet bekend (kan niet worden bepaald aan de hand van de beschikbare gegevens).

Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Niet Bekend
<i>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</i>				
-	-	-	Trombocytopenie Neutropenie Leukopenie	
<i>Immuunsysteemaandoeningen</i>				
-	-	-	Anafylactische reactie Serumziekte	
<i>Endocriene aandoeningen</i>				
-	-	-	Inadequate secretie van antidiuretisch hormoon	
<i>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</i>				
-	Verminderde eetlust ¹	-	Hyponatriëmie	
<i>Psychische stoornissen</i>				
Slapeloosheid ²	Angst Nervositeit Rusteloosheid Spanning Afgenomen libido ³ Slaapstoornis Abnormale dromen ⁴	Depersonalisatie Vrolijke stemming Euforische stemming Abnormale gedachten Abnormaal orgasme ⁵ Bruxisme Suïcidale gedachten en suïcidaal gedrag ⁶	Hypomanie Manie Hallucinaties Agitatie Paniekaanvallen Verwardheid Dysfemie Agressie	
<i>Zenuwstelselaandoeningen</i>				
Hoofdpijn	Aandachtsstoornis Duizeligheid Dysgeusie Lethargie Slaperigheid ⁷ Tremor	Psychomotore hyperactiviteit Dyskinesie Ataxie Evenwichtsstoornis Myoclonus Geheugenstoornis	Convulsies Acatheisie Buccoglossaal syndroom Serotoninesyndroom	
<i>Oogaandoeningen</i>				
-	Vertroebeld gezichtsvermogen	Mydriase	-	
<i>Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen</i>				
-	-	Tinnitus	-	


Fluoxetine Aurobindo 20 mg, hardcapsules	RVG 117874	
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken		
		Rev.nr. 2301 Pag. 12 van 19

<i>Hartaandoeningen</i>				
-	Palpataties QT-verlenging in het electrocardiogram (QTcF \geq 450 msec) ⁸	-	Ventriculaire aritmie, waaronder torsades de pointes	
<i>Bloedvataandoeningen</i>				
-	Plotselinge rood worden van gezicht en hals ⁹	Hypotensie	Vasculitis Vasodilatatie	
<i>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</i>				
-	Geeuwen	Dyspneu Epistaxis	Faryngitis Longaandoeningen (ontstekingsprocessen van diverse histopathologie en/of fibrosis) ¹⁰	
<i>Maagdarmstelselaandoeningen</i>				
Diarree Misselijkheid	Braken Dyspepsie Droge mond	Dysfagie Gastro-intestinale bloedingen ¹¹	Oesophageale pijn	
<i>Lever- en galaandoeningen</i>				
-	-	-	Idiosyncratische hepatitis	
<i>Huid- en onderhuidaandoeningen</i>				
-	Huiduitslag ¹² Urticaria Pruritus Hyperhidrosis	Alopecia Verhoogde gevoeligheid voor blauwe plekken Koud zweet	Angio-oedeem Ecchymosis Lichtgevoeligheidsreactie Purpura Erythema multiforme Stevens-Johnson syndroom Toxische Epidermale Necrolyse (Lyell-Syndroom)	
<i>Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen</i>				
-	Artralgie	Spiertrekkingen	Myalgie	
<i>Nier- en urinewegaandoeningen</i>				
-	Frequent urineren ¹³	Dysurie	Urineretentie Stoornis bij het plassen	
<i>Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen</i>				
-	Gynaecologische bloedingen ¹⁴ Erectiele disfunctie Ejaculatiestoornis ¹⁵	Seksuele disfunctie	Galactorroe Hyperprolactinemie Priapisme	Postpartum bloeding ¹⁷
<i>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</i>				
Vermoeidheid ¹⁵	Zich zenuwachtig voelen Koude rillingen	Malaise Zich abnormaal voelen Het koud hebben Het warm hebben	Slijmvliesbloedingen	
<i>Onderzoeken</i>				
-	Gewichtsafname	Verhoogde transaminases Verhoogd gammaglutamyl-transferase	-	

¹ waaronder anorexie

² waaronder vroeg ontwaken, slapeloosheid in het begin en/of midden in de nacht

³ waaronder verlies van libido

Fluoxetine Aurobindo 20 mg, hardcapsules	RVG 117874	
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken		Rev.nr. 2301 Pag. 13 van 19

- 4 waaronder nachtmerries
- 5 waaronder anorgasmie
- 6 waaronder voltooide suïcide, suïcidale depressie, intentie tot zelfverwonding, ideeën voor zelfverwonding, suïcidaal gedrag, suïcidale ideevorming, suïcidepoging, ziekelijke gedachten, gedrag tot zelfverwonding; deze symptomen kunnen toe te schrijven zijn aan onderliggende ziekte.
- 7 waaronder hypersomnie, sedatie
- 8 Gebaseerd op ECG –metingen in klinische onderzoeken
- 9 waaronder opvliegers
- 10 waaronder atelectasis, interstitiële longziekte, pneumonie
- 11 waaronder de meest voorkomende tandvlees bloedingen, haematemesis, hematochezia, rectale hemorragie, hemorragische diarree, melana, en maagzweerbloeding
- 12 waaronder erytheem, exfoliatieve huiduitslag, huiduitslag door hitte, huiduitslag, erythemateuze huiduitslag, folliculaire huiduitslag, gegeneraliseerde huiduitslag, maculaire huiduitslag, maculair-papulaire huiduitslag, morbilliforme huiduitslag, papulaire huiduitslag, jeukende huiduitslag, huiduitslag met blaasjesvorming, huiduitslag met erytheem rond de navel
- 13 waaronder pollakisurie
- 14 waaronder cervix hemorragie, uteriene disfunctie, uteriene bloedingen, genitale hemorragie, menometrorragie, menorragie, metrorragie, polymenorrhoe, postmenopauzale hemorragie, uterine hemorragie, vaginale hemorragie
- 15 ejaculatiefalen, ejaculatiestoornis, premature ejaculatie, uitgestelde ejaculatie, retrograde ejaculatie
- 16 waaronder asthenie
- 17 Dit voorval is gemeld voor de therapeutische groep van SSRI's/SNRI's (zie rubriek 4.4, 4.6).

c. Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Suïcide/suïcidale gedachten of verslechtering van de klinische toestand: 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).


Botbreuken:

Epidemiologische onderzoeken, voornamelijk uitgevoerd bij patiënten van 50 jaar en ouder, laten een verhoogde kans op botbreuken zien bij patiënten die SSRI's en tricyclische antidepressiva krijgen. Het mechanisme dat tot dit risico leidt is niet bekend.

Ontwenningsverschijnselen gezien na staken van de behandeling met fluoxetine: Staken van fluoxetine leidt vaak tot ontwenningsverschijnselen. 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 door geleidelijke verlaging van de dosis (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

d. Pediatrische patiënten (zie rubrieken 4.4 en 5.1)

Hieronder zijn bijwerkingen beschreven die specifiek of in een andere frequentie bij deze patiënten zijn waargenomen. De frequenties van deze bijwerkingen zijn gebaseerd op blootstellingen in pediatriese klinisch onderzoek (n=610).

Fluoxetine Aurobindo 20 mg, hardcapsules	RVG 117874	
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken		Rev.nr. 2301 Pag. 14 van 19

In pediatrisch onderzoek werd suïcidaal gerelateerd gedrag (suïcide pogingen en suïcidale gedachten), vijandigheid (gerapporteerde bijwerkingen waren: boosheid, prikkelbaarheid, agressie, agitatie, activeringssyndroom), manische reacties, waaronder manie en hypomanie (bij deze patiënten zijn geen eerdere episodes gemeld) en epistaxis vaak gemeld en vaker waargenomen bij kinderen en adolescenten behandeld met antidepressiva dan bij diegenen, behandeld met placebo.

Geïsoleerde gevallen van groeiachterstand zijn ook gemeld na klinisch gebruik (zie ook rubriek 5.1).

In pediatrisch klinisch onderzoek is de behandeling met fluoxetine geassocieerd met een afname in alkalische fosfatasespiegels.

Geïsoleerde gevallen van bijwerkingen die mogelijk wijzen op vertraagde seksuele ontwikkeling of seksuele disfunctie zijn ook gemeld na pediatrisch klinisch gebruik (zie ook rubriek 5.3).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Symptomen

Gevalen van overdosering van uitsluitend fluoxetine hebben doorgaans een goedaardig verloop. Bij overdosering zijn onder meer de volgende symptomen bekend: misselijkheid, braken, convulsies, cardiovasculaire disfunctie uiteenlopend van asymptomatische aritmieën (waaronder nodaal ritme en ventriculaire aritmie) of ECG-veranderingen die wijzen op QTc-verlenging tot hartstilstand (waaronder zeer zeldzame gevallen van torsade de pointes), 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.

Behandeling


Bewaking van hartfunctie en vitale parameters 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 er bij de behandeling van overdosering rekening mee dat er mogelijk meerdere geneesmiddelen bij betrokken zijn. Bij patiënten die buitensporige hoeveelheden van een tricyclisch antidepressivum hebben ingenomen kan intensieve medische observatie voor langere duur noodzakelijk zijn, indien zij tevens fluoxetine gebruiken of recent hebben gebruikt.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep: Selectieve serotonine-heropnameremmers, ATC code: N06A B03

Werkingsmechanisme

Fluoxetine Aurobindo 20 mg, hardcapsules	RVG 117874	
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken		
		Rev.nr. 2301 Pag. 15 van 19

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

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Depressieve episodes: Er zijn klinische onderzoeken uitgevoerd bij patiënten met depressieve episodes 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.

Dosisrespons: Studies met een vaste dosering bij patiënten met ernstige depressie liet een vlakke dosisresponscurve zien, wat geen verhoging van effectiviteit suggereert bij gebruik van een hogere dosis dan de aanbevolen dosering. Het is echter klinische ervaring dat sommige patiënten baat kunnen hebben bij het optitreren van de dosering.


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

Boulimia nervosa: In korte-termijnstudies (korter dan 16 weken) in poliklinische patiënten die voldeden aan de DSM-III-R criteria voor boulimia nervosa, bleek fluoxetine 60 mg per dag significant effectiever dan placebo met een vermindering van vraatzucht en laxeren. Wat betreft de effectiviteit op lange termijn kan echter geen conclusie worden getrokken.

Premenstruele dysfore stoornis: Er zijn twee placebogecontroleerde onderzoeken uitgevoerd met patiënten die voldeden aan de diagnostische criteria voor premenstruele dysfore 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 anticonceptiemiddelen 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 ten aanzien van de werkzaamheid en de behandelingsduur echter geen definitieve conclusies worden getrokken.

Pediatrische patiënten

Depressieve episodes: Klinisch onderzoek is uitgevoerd bij kinderen en adolescenten ouder dan 8 jaar in vergelijking tot placebo. Fluoxetine, bij een dosering van 20 mg, bleek significant meer effectief dan placebo in twee kortdurende pivotale onderzoeken, zoals gemeten door de afname van de Childhood Depression Rating Scale-Revised (CDRS-R) totaal scores en de Clinical Global Impression of Improvement (CGI-I) scores. In beide onderzoeken voldeden de patiënten aan de criteria voor matig tot ernstige depressie (DSM-III of DSM-IV) van 3 verschillende evaluaties door praktiserende kinderpsychiaters. Werkzaamheid in de fluoxetine-onderzoeken kan afhankelijk zijn

Fluoxetine Aurobindo 20 mg, hardcapsules	RVG 117874	
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken		Rev.nr. 2301 Pag. 16 van 19

van de inclusie van een selectieve patiëntenpopulatie (één die niet spontaan hersteld is binnen een periode van 3-5 weken en bij wie de depressie vasthoudend was ondanks aanzienlijke aandacht). Er zijn slechts beperkte gegevens beschikbaar over de veiligheid en werkzaamheid na 9 weken. In het algemeen was de werkzaamheid van fluoxetine bescheiden.

Responswaarden (primaire eindpunt gedefinieerd als een 30% daling in CDRS-R score) liet een statistisch significant verschil zien in één van de twee pivotale onderzoeken (58% voor fluoxetine versus 32% voor placebo, $p=0,013$ en 65% voor fluoxetine versus 54% voor placebo, $p=0,093$). In deze beide onderzoeken waren de gemiddelde absolute veranderingen in CDRS-R van baseline tot eindpunt 20 voor fluoxetine versus 11 voor placebo, $p=0,002$ en 22 voor fluoxetine versus 15 voor placebo, $p<0,001$.

Effecten op de groei, zie rubriek 4.4 en 4.8:

Na 19 weken behandeling, pediatrie patiënten behandeld met fluoxetine in een klinisch onderzoek werden gemiddeld 1,1 cm kleiner ($p = 0,004$) en 1,1 kg lichter ($p = 0,008$) dan patiënten behandeld met placebo.

In een retrospectieve vergelijkbare controle observationele studie met een gemiddelde van 1,8 jaren blootstelling aan fluoxetine, hadden pediatrie patiënten behandeld met fluoxetine geen verschil in groei gecorrigeerd voor verwachte groei van de hoogte van hun gelijke, onbehandelde controles (0,0 cm, $p = 0,9673$).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

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

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. Na langdurige medicatie zijn de steady-state concentraties gelijk aan de concentraties die na 4 tot 5 weken worden waargenomen.


Biotransformatie

Fluoxetine heeft een niet-lineair farmacokinetisch profiel met het effect van de eerste leverpassage. 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 metaboliet norfluoxetine (demethylfluoxetine), door demethylering.

Eliminatie

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

Speciale groepen patiënten

Fluoxetine Aurobindo 20 mg, hardcapsules	RVG 117874	
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken		
		Rev.nr. 2301 Pag. 17 van 19

Ouderen: Bij gezonde ouderen zijn de kinetische parameters niet veranderd in vergelijking met jongere patiënten.

Pediatrische patiënten: De gemiddelde fluoxetineconcentratie bij kinderen is ongeveer tweemaal hoger dan dat is waargenomen bij adolescenten en de gemiddelde norfluoxetine concentratie is 1,5 maal hoger. Steady-state plasmaconcentraties zijn afhankelijk van lichaamsgewicht en zijn hoger bij kinderen met een laag gewicht (zie rubriek 4.2). Zoals bij volwassenen, accumuleerden fluoxetine en norfluoxetine uitgebreid na meervoudige orale dosering; steady-state concentraties werden bereikt binnen 3-4 weken van dagelijks doseren.

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 (anurie) nierinsufficiëntie zijn de kinetische parameters niet veranderd in vergelijking met gezonde vrijwilligers. Na herhaalde toediening kan echter een verhoging van het steady-state plateau van plasmaconcentraties worden waargenomen.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek


In vitro-onderzoeken en onderzoeken met proefdieren verschaffen geen aanwijzingen van carcinogeniteit of mutageniteit.

Onderzoek bij volwassen dieren:

In een reproductieonderzoek bij twee generaties ratten veroorzaakte fluoxetine geen bijwerkingen op het gebied van de paring of vruchtbaarheid van de rat, was het niet teratogeen en had het geen invloed op de groei-, ontwikkelings- of de reproductieparameters van het nageslacht. De concentraties in het voedsel leverden doses die ongeveer gelijk waren aan 1,5, 3,9 en 9,7 mg fluoxetine/kg lichaamsgewicht. Mannetjesmuizen die gedurende 3 maanden dagelijks fluoxetine in het voedsel toegediend kregen in een dosis die ongeveer gelijk was aan 31 mg/kg, hadden een afname in gewicht van de testes en hypospermatogenese. Deze dosis lag echter hoger dan de maximaal verdraagbare dosis aangezien er duidelijke toxiciteitsverschijnselen werden gezien.

*Juvenile dierstudies:*In een juvenile toxicologische studie in CD-ratten resulteerde toediening van 30 mg/kg/dag van fluoxetinehydrochloride op postnatale dagen 21 tot 90 tot irreversibele testiculaire degeneratie en necrose, epididymale epitheliale vacuolatie, onvolgroeidheid en inactiviteit van het vrouwelijke voortplantingsstelsel en afgenomen vruchtbaarheid. Vertragingen in seksuele ontwikkeling traden op bij mannetjes (10 en 30 mg/kg/dag) en vrouwtjes (30 mg/kg/dag). De significantie van deze bevindingen bij mensen is onbekend. Ratten die 30 mg/kg kregen, hadden ook een afgenomen femurlengte vergeleken met de controlegroep en skeletspierdegeneratie, necrose en regeneratie. Bij 10 mg/kg/dag plasmaspiegels bereikt bij dieren werden waarden gevonden van ca. 0,8 tot 8,8 keer (fluoxetine) en 3,6 tot 23,2 keer (norfluoxetine) de waarden normaal gesproken gezien bij pediatrie patiënten. Bij 3 mg/kg/dag waren plasmaspiegels bereikt bij dieren van ca. 0,04 tot 0,5 keer (fluoxetine) en 0,3 tot 2,1 keer (norfluoxetine) van de waarden die normaal gesproken worden gezien bij pediatrie patiënten.

Een studie bij juvenile muizen liet zien dat door remming van de serotoninedrager de vorming van botgroei voorkomt. Deze bevinding lijkt ondersteund te worden door klinische waarnemingen. De reversibiliteit van dit effect is niet vastgesteld.

Fluoxetine Aurobindo 20 mg, hardcapsules	RVG 117874	
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken		Rev.nr. 2301 Pag. 18 van 19

Een andere studie bij juveniele muizen (behandeld op postnatale dagen 4 tot 21) liet zien dat remming van de serotoninedrager langdurige effecten had op het gedrag van de muizen. Er is geen informatie beschikbaar of dit effect reversibel was. De klinische relevantie van deze bevinding is niet vastgesteld.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen:

De capsule bevat ook:

Gepregelatiniseerd maïszetmeel
 Siliciumdioxide
 Microkristallijne cellulose

De capsulewand bevat:

Geel ijzeroxide (E172)
 Patentblauw V (E131)
 Titaandioxide (E171)
 Gelatine,
 Natriumlaurylsulfaat.

Het bedrukte inkt bevat:

Schellak
 Zwart ijzeroxide (E172)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking


Fluoxetine Aurobindo harde capsules zijn verkrijgbaar in heldere PVC/PVdC -Aluminiumfolie blisterverpakking en HDPE-fles met polypropyleen schroefdop met inductiesluiting.

Blisterverpakking: 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90 en 98 harde capsules

Flesverpakking: 250 harde capsules

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Fluoxetine Aurobindo 20 mg, hardcapsules	RVG 117874	
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken		Rev.nr. 2301 Pag. 19 van 19

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN HANDEL BRENGEN

Aurobindo Pharma B.V., Baarnsche Dijk 1, 3741 LN Baarn

8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN HANDEL BRENGEN

RVG 117874

9. DATUM VAN GOEDKEURING/VERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 25 januari 2017
Datum laatste verlenging van de vergunning: 6 oktober 2021

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE SAMENVATTING

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 9: 29 juli 2022