

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1 NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Fluoxetine Prolepha 10 mg, harde capsules

Fluoxetine Prolepha 30 mg, harde capsules

Fluoxetine Prolepha 40 mg, harde capsules

Fluoxetine Prolepha 60 mg, harde capsules

2 KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Fluoxetine Prolepha 10 mg, harde capsules

Elke harde capsule bevat fluoxetine hydrochloride equivalent aan 10 mg fluoxetine.

Fluoxetine Prolepha 30 mg, harde capsules

Elke harde capsule bevat fluoxetine hydrochloride equivalent aan 30 mg fluoxetine.

Fluoxetine Prolepha 40 mg, harde capsules

Elke harde capsule bevat fluoxetine hydrochloride equivalent aan 40 mg fluoxetine.

Fluoxetine Prolepha 60 mg, harde capsules

Elke harde capsule bevat fluoxetine hydrochloride equivalent aan 60 mg fluoxetine.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3 FARMACEUTISCHE VORM

Harde capsule (capsules).

Fluoxetine Prolepha 10 mg, harde capsules

Harde gelatinecapsule maat '4' met witte, ondoorzichtige romp, gemarkeerd met 'F 10' en een donkergroene, ondoorzichtige dop, gemarkeerd met 'F 10', die een wit tot gebroken wit poeder bevat.

Fluoxetine Prolepha 30 mg, harde capsules

Harde gelatinecapsule maat '3' met een gebroken witte, ondoorzichtige romp, gemarkeerd met 'F 30' en een groene, ondoorzichtige dop, gemarkeerd met 'F 30' die een wit tot gebroken wit poeder bevat.

Fluoxetine Prolepha 40 mg, harde capsules

Harde gelatinecapsule maat '2' met een gebroken witte, ondoorzichtige romp, gemarkeerd met 'F 40' en een groene, ondoorzichtige dop, gemarkeerd met 'F 40' die een wit tot gebroken wit poeder bevat.

Fluoxetine Prolepha 60 mg, harde capsules

Harde gelatinecapsule maat '1' met een gebroken witte, ondoorzichtige romp, gemarkeerd met 'F 60' en een groene, ondoorzichtige dop, gemarkeerd met 'F 60' die een wit tot gebroken wit poeder bevat.

4 KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Volwassenen:

- Depressieve episoden;
- Obsessief-compulsieve stoornis;
- Boulimia nervosa: fluoxetine is geïndiceerd als aanvulling op psychotherapie voor het verminderen van eetbuien en purgeergedrag.

Kinderen en adolescenten van 8 jaar en ouder:

Matige tot ernstige depressieve episode, als de depressie na 4-6 sessies niet meer reageert op psychologische therapie. Antidepressiva mogen alleen worden aangeboden aan een kind of jongere met een matige tot ernstige depressie in combinatie met gelijktijdige psychologische therapie.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Volwassenen

Depressieve episoden

Volwassenen en ouderen: De aanbevolen dosis is 20 mg per dag. De dosering dient, indien nodig, binnen 3 tot 4 weken na aanvang van de behandeling te worden beoordeeld en aangepast. Daarna dient de dosering zo nodig bijgesteld te worden indien het klinisch noodzakelijk wordt geacht. Hoewel er bij hogere doses een verhoogd risico op bijwerkingen kan bestaan, kan bij sommige patiënten, die onvoldoende reageren op 20 mg, de dosis geleidelijk worden verhoogd tot maximaal 60 mg (zie rubriek 5.1). Dosisaanpassingen moeten zorgvuldig worden gedaan op basis van de individuele patiënt, om de laagst effectieve dosis voor de patiënt te behouden.

Bij patiënten met een depressie moet de behandeling minimaal zes maanden duren om er zeker van te zijn dat zij symptoomvrij zijn.

Obsessief-compulsieve stoornis (OCS)

Volwassenen en ouderen: De aanbevolen dosis is 20 mg per dag. Hoewel er bij hogere doses een verhoogd risico op bijwerkingen kan bestaan, kan bij sommige patiënten die onvoldoende reageren op 20 mg de dosis na twee weken geleidelijk worden verhoogd tot een maximum van 60 mg.

Als er binnen 10 weken geen verbetering wordt waargenomen, moet de behandeling met fluoxetine worden heroverwogen. Als er een goede therapeutische respons is verkregen, kan de behandeling worden voortgezet met een op individuele basis aangepaste dosering. Er zijn geen systematische onderzoeken uitgevoerd om aan te tonen hoe lang de behandeling met fluoxetine moet worden voortgezet. OCS is echter een chronische aandoening, dus het is redelijk om voortzetting van de behandeling na tien weken te overwegen bij patiënten die positief op de behandeling reageren. Dosisaanpassingen moeten zorgvuldig op individuele patiëntbasis worden uitgevoerd, om de patiënt op de laagst effectieve dosis te houden. De noodzaak van behandeling moet periodiek opnieuw worden beoordeeld. Sommige artsen raden gelijktijdige gedragspsychotherapie aan voor patiënten die goed reageren op farmacotherapie.

De werkzaamheid op lange termijn (meer dan 24 weken) is niet aangetoond bij OCS.

Boulimia nervosa

Volwassenen en ouderen: Een dosis van 60 mg/dag wordt aanbevolen. De werkzaamheid op lange termijn (meer dan 3 maanden) is niet aangetoond bij boulimia nervosa.

Alle indicaties

Volwassenen

De aanbevolen dosis kan worden verhoogd of verlaagd. Doses boven 80 mg/dag zijn niet systematisch geëvalueerd.

Pediatrische patiënten:

Voor kinderen en adolescenten van 8 jaar en ouder (matige tot ernstige depressieve episoden): de behandeling moet worden gestart en gecontroleerd onder toezicht van een specialist. De startdosering is 10 mg/dag. Voor kinderen en adolescenten die moeite hebben met slikken zijn andere toedieningsvormen beschikbaar (bijvoorbeeld dispergeerbare tabletten). Dosisaanpassingen moeten zorgvuldig, op individuele basis, worden uitgevoerd om de laagst effectieve dosis voor de patiënt te behouden.

Na één tot twee weken kan de dosis worden verhoogd tot 20 mg/dag. Ervaring uit klinische onderzoeken met dagelijkse doses groter dan 20 mg is minimaal. Er zijn slechts beperkte gegevens over behandeling langer dan 9 weken.

Kinderen met een laag lichaamsgewicht:

Vanwege hogere plasmaspiegels bij kinderen met een lager gewicht kan het therapeutische effect worden bereikt met lagere doses (zie rubriek 5.2).

Voor pediatrische patiënten die op de behandeling reageren, moet de noodzaak van voortzetting van de behandeling na 6 maanden worden beoordeeld. Als er binnen 9 weken geen klinisch voordeel wordt bereikt, moet de behandeling worden heroverwogen.

Oudere patiënten

Voorzichtigheid is geboden bij het verhogen van de dosis en de dagelijkse dosis mag over het algemeen niet hoger zijn dan 40 mg. De maximale aanbevolen dosis is 60 mg/dag.

Leverinsufficiëntie

Een lagere of minder frequente dosis (bijv. 20 mg om de dag) dient te worden overwogen bij patiënten met een verminderde leverfunctie (zie rubriek 5.2), of bij patiënten bij wie gelijktijdige toediening van andere geneesmiddelen de potentie heeft voor interactie met fluoxetine (zie rubriek 4.5).

Ontwenningsverschijnselen na het stoppen van fluoxetine

Abrupt stopzetten moet worden vermeden. Als de behandeling met fluoxetine moet worden stopgezet, moet de dosis geleidelijk worden verlaagd over een periode van minimaal één tot twee weken om het risico op ontwenningsverschijnselen te verminderen (zie rubrieken 4.4 en 4.8). Als er onverdraaglijke symptomen optreden na een verlaging van de dosis of na het staken van de behandeling, kan hervatting van de eerder voorgeschreven dosis worden overwogen. Vervolgens kan de arts doorgaan met het verlagen van de dosis, maar geleidelijker.

Wijze van toediening

Alleen voor orale toediening.

Fluoxetine Prolepha harde capsules kunnen worden toegediend als een enkele of verdeelde dosis, tijdens of tussen de maaltijden. Wanneer de dosering wordt gestopt, blijven de werkzame stoffen nog weken in het lichaam achter. Hiermee moet rekening worden gehouden bij het starten of stoppen van de behandeling.

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 (MAOI) (bijv. iproniazide) (zie rubrieken 4.4 en 4.5).

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

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Pediatrische patiënten

Gebruik bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar: suïcidaal gedrag (suïcidepoging en suïcidegedachten) en vijandigheid (voornamelijk agressie, oppositioneel gedrag en woede) werden in klinische onderzoeken vaker waargenomen bij kinderen en adolescenten die werden behandeld met antidepressiva dan bij degenen die werden behandeld met placebo. Fluoxetine mag alleen worden gebruikt bij kinderen en adolescenten in de leeftijd van 8 tot 18 jaar voor de behandeling van matige tot ernstige depressieve episoden en mag niet voor andere indicaties worden gebruikt. Als op basis van de klinische noodzaak wordt besloten om te behandelen, moet de patiënt zorgvuldig worden gecontroleerd op het optreden van suïcidale symptomen. Bovendien is er slechts beperkt bewijs beschikbaar over het langetermijneffect op de veiligheid bij kinderen en adolescenten, waaronder effecten op de groei, seksuele rijping en cognitieve, emotionele en gedragsmatige ontwikkeling (zie rubriek 5.3).

In een 19 weken durend klinisch onderzoek werd een verminderde lengte- en gewichtstoename waargenomen bij kinderen en adolescenten die werden behandeld met fluoxetine (zie rubriek 5.1). Het is niet vastgesteld of er een effect is op het bereiken van de normale volwassen lengte. De mogelijkheid van een vertraging in de puberteit kan niet worden uitgesloten (zie rubrieken 5.3 en 4.8). De groei en de puberale ontwikkeling (lengte, gewicht en TANNER-stadium) moeten daarom tijdens en na de behandeling met fluoxetine worden gecontroleerd. Als een van beide vertraging oploopt, moet verwijzing naar een kinderarts worden overwogen.

In pediatrische onderzoeken werden manie en hypomanie vaak gemeld (zie rubriek 4.8). Daarom wordt regelmatige controle op het optreden van manie/hypomanie aanbevolen. Fluoxetine moet worden stopgezet bij elke patiënt die in een manische fase komt.

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

Suïcide/suïcidale gedachten of verslechtering van de klinische toestand

Depressie wordt in verband gebracht met een verhoogd risico op suïcidegedachten, zelfbeschadiging en suïcide (suïcide gerelateerde gebeurtenissen). Dit risico blijft bestaan totdat significante remissie optreedt. Omdat het mogelijk is dat er tijdens de eerste paar weken of langer van de behandeling geen verbetering optreedt, moeten patiënten nauwlettend worden gevolgd totdat een dergelijke verbetering optreedt. Het is algemene klinische ervaring dat het risico op suïcide kan toenemen in de vroege stadia van herstel.

Andere psychiatrische aandoeningen waarvoor fluoxetine wordt voorgeschreven, kunnen ook in verband worden gebracht met een verhoogd risico op suïcide gerelateerde gebeurtenissen. Bovendien kunnen deze aandoeningen comorbide zijn met een depressieve stoornis. Dezelfde voorzorgsmaatregelen die worden genomen bij de behandeling van patiënten met een depressieve stoornis moeten daarom in acht worden genomen bij de behandeling van patiënten met andere psychiatrische stoornissen.

Van patiënten met een voorgeschiedenis van 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 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 hoogrisico patiënten, 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 de noodzaak om onmiddellijk medisch advies in te winnen als deze symptomen zich voordoen.

Cardiovasculaire effecten

Gevalen van verlenging van het QT-interval en ventriculaire aritmie, waaronder torsades de pointes, zijn gemeld tijdens de postmarketingperiode (zie rubrieken 4.5, 4.8 en 4.9).

Fluoxetine moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met aandoeningen zoals een aangeboren lang QT-syndroom, een familiegeschiedenis van QT-verlenging of andere klinische aandoeningen die predisponeren voor aritmieën (bijv. hypokaliëmie, hypomagnesiëmie, bradycardie, acuut myocardinfarct of ongecompenseerd hartfalen) of bij verhoogde blootstelling aan fluoxetine (bijv. leverfunctiestoornis) of bij gelijktijdig gebruik met geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze QT-verlenging en/of torsades de pointes induceren (zie rubriek 4.5).

Als patiënten met een stabiele hartziekte worden behandeld, moet een ECG-beoordeling worden overwogen voordat met de behandeling wordt begonnen.

Als er tijdens de behandeling met fluoxetine tekenen van hartritmestoeornissen optreden, moet de behandeling worden stopgezet en moet een ECG worden uitgevoerd.

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

Er zijn enkele gevallen van ernstige en soms fatale reacties gemeld bij patiënten die een SSRI kregen in combinatie met een irreversibele, niet-selectieve monoamine-oxidaseremmer (MAOI).

Deze gevallen vertoonden kenmerken die leken op het serotoninesyndroom (dat verward kan worden met (of gediagnosticeerd als) maligne neuroleptisch syndroom). Cyproheptadine of dantroleen kunnen baat hebben bij patiënten die dergelijke reacties ervaren. Symptomen van een interactie met een MAOI zijn hyperthermie, stijfheid, myoclonus, autonome instabiliteit, met soms 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 twee weken durende effect van laatstgenoemde mag de behandeling met fluoxetine pas twee weken na het staken van een irreversibele, niet-selectieve MAOI worden gestart. Op dezelfde manier moeten er na het staken van de behandeling met fluoxetine ten minste vijf weken verstrijken voordat een irreversibele, niet-selectieve MAOI wordt gestart.

Serotoninesyndroom of maligne neuroleptisch syndroom-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 (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.

Manie

Antidepressiva moeten met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met een voorgeschiedenis van manie/hypomanie. Zoals met alle antidepressiva moet de behandeling met fluoxetine worden gestaakt bij elke patiënt die in een manische fase komt.

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. SSRI's/SNRI's kunnen het risico op postpartumbloeding verhogen (zie rubriek 4.6, 4.8). 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.

Convulsies

Omdat convulsies een risicofactor zijn bij het gebruik van antidepressiva, dient de behandeling met fluoxetine met voorzichtigheid te worden gestart bij patiënten met een medische voorgeschiedenis van convulsies. De behandeling moet worden stopgezet als een patiënt convulsies krijgt of als de frequentie van convulsies toeneemt. Het gebruik van fluoxetine moet worden vermeden bij patiënten met instabiele convulsieve stoornissen/epilepsie, en patiënten met gecontroleerde 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 remmer van CYP2D6, kan leiden tot verlaagde concentraties van endoxifen, een van de belangrijke actieve metaboliëten van tamoxifen. Daarom dient het gebruik van fluoxetine, indien mogelijk, vermeden te worden tijdens de behandeling met tamoxifen (zie rubriek 4.5).

Akathisie/psychomotorische rusteloosheid

Het gebruik van fluoxetine is in verband gebracht met de ontwikkeling van akathisie, die wordt gekenmerkt door een subjectief onaangename of verontrustende rusteloosheid en de behoefte om vaak te bewegen, vaak gepaard gaand met het onvermogen om stil te zitten of stil te staan. De kans hierop is het grootst tijdens de eerste paar weken van de behandeling. Bij patiënten die deze symptomen ontwikkelen, kan het verhogen van de dosis schadelijk zijn.

Diabetes

Bij patiënten met diabetes kan behandeling met een SSRI de glykemische controle veranderen. Hypoglykemie is waargenomen tijdens behandeling met fluoxetine en hyperglykemie is ontstaan na stopzetting van de behandeling. Aanpassing van de dosis voor insuline en/of orale bloedglucoseverlagende middelen kan nodig zijn.

Lever-/nierfunctie

Fluoxetine wordt uitgebreid gemetaboliseerd door de lever en uitgescheiden door de nieren. Bij patiënten met een significante leverfunctiestoornis: een lagere dosis, bijvoorbeeld dosering om de andere dag. Bij toediening van fluoxetine 20 mg/dag gedurende 2 maanden vertoonden patiënten met ernstig nierfalen (glomerulaire filtratiesnelheid <10 ml/min) die dialyse nodig hadden, geen verschil in plasmaspiegels van fluoxetine of norfluoxetine vergeleken met patiënten met een normale nierfunctie.

Huiduitslag en overgevoeligheidsreacties

Huiduitslag, anafylactoïde reacties en progressieve systemische voorvallen, soms ernstig (waarbij huid, nieren, lever of longen betrokken zijn), zijn gemeld. Bij het optreden van

huiduitslag of andere allergische verschijnselen waarvoor geen alternatieve etiologie kan worden vastgesteld, moet de behandeling met fluoxetine worden gestaakt.

Gewichtsverlies

Gewichtsverlies kan optreden bij patiënten die fluoxetine gebruiken, maar dit is doorgaans evenredig aan het lichaamsgewicht bij aanvang.

Ontwenningssverschijnselen gezien bij het staken van de SSRI-behandeling

Ontwenningssverschijnselen bij het staken van de behandeling komen vaak voor, vooral als het staken abrupt plaatsvindt (zie rubriek 4.8). In klinische onderzoeken traden bijwerkingen op bij het staken van de behandeling bij ongeveer 60% van de patiënten in zowel de fluoxetine- als de placebogroep. Hiervan waren 17% in de fluoxetinegroep en 12% in de placebogroep ernstige bijwerkingen.

Het risico op ontwenningssverschijnselen kan afhankelijk zijn van verschillende factoren, waaronder de duur en dosis van de behandeling en de snelheid waarmee de dosis wordt verlaagd. Duizeligheid, sensorische stoornissen (waaronder paresthesie), slaapstoornissen (waaronder slapeloosheid en intense dromen), asthenie, agitatie of angst, misselijkheid en/of braken, tremor en hoofdpijn zijn de meest gemelde reacties. Meestal zijn deze symptomen mild tot matig; bij sommige patiënten kunnen ze echter ernstig van aard zijn. Ze treden meestal op binnen de eerste paar dagen na het stopzetten van de behandeling. Over het algemeen zijn deze symptomen zelflimiterend en verdwijnen ze gewoonlijk binnen 2 weken, hoewel ze bij sommige personen langer kunnen duren (2-3 maanden of langer). Het wordt daarom 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 behoeften van de patiënt (zie '*Ontwenningssverschijnselen na het stoppen van fluoxetine*', rubriek 4.2).

Mydriasis

Mydriasis is gemeld in verband met fluoxetine; daarom is voorzichtigheid geboden bij het voorschrijven van fluoxetine aan patiënten met verhoogde intra-oculaire druk of aan patiënten met een risico op acuut nauwekamerhoekglaucoom.

Seksuele disfunctie

Selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI's) kunnen symptomen van seksuele disfunctie veroorzaken (zie rubriek 4.8). Er zijn meldingen geweest van langdurige seksuele disfunctie waar de symptomen bleven aanhouden ondanks het staken van de behandeling met SSRI's.

Fluoxetine Prolepha 10 mg capsules bevatten natrium

Fluoxetine Prolepha 10 mg bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per capsule, dat wil zeggen dat Fluoxetine Prolepha 10 mg capsules in wezen 'natriumvrij' zijn.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Halfwaardetijd: Er moet rekening worden gehouden met de lange eliminatiehalfwaardetijden van zowel fluoxetine als norfluoxetine (zie rubriek 5.2) bij het overwegen van farmacodynamische of farmacokinetische geneesmiddelinteracties (bijvoorbeeld bij het overstappen van fluoxetine op andere antidepressiva).

Gecontra-indiceerde combinaties

Irreversibele, niet-selectieve monoamine-oxidaseremmers (MAOI): Er zijn enkele gevallen van ernstige en soms fatale reacties gemeld bij patiënten die een SSRI kregen in combinatie met een irreversibele, niet-selectieve monoamine-oxidaseremmer (MAOI).

Deze gevallen vertoonden kenmerken die leken op het serotoninesyndroom (dat verward kan worden met [of gediagnosticeerd als] het maligne neuroleptisch syndroom). Cyproheptadine of dantroleen kunnen baat hebben bij patiënten die dergelijke reacties ervaren. Symptomen van een geneesmiddelinteractie met een MAOI zijn hyperthermie, stijfheid, myoclonus, autonome

Fluoxetine Prolepha 10 mg, 30 mg, 40 mg en 60 mg, harde capsules

instabiliteit, met soms 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 twee weken durende effect van dit laatste mag de behandeling met fluoxetine pas twee weken na het staken van een irreversibele, niet-selectieve MAOI worden gestart. Op dezelfde manier moeten er na het staken van de behandeling met fluoxetine ten minste vijf weken verstrijken voordat een irreversibele, niet-selectieve MAOI wordt gestart.

Metoprolol gebruikt bij hartfalen: Het risico op bijwerkingen van metoprolol, waaronder excessieve bradycardie, kan verhoogd zijn als gevolg van een remming van het metabolisme ervan door fluoxetine (zie rubriek 4.3).

Niet aanbevolen combinaties

Tamoxifen: In de literatuur is melding gemaakt van een farmacokinetische interactie tussen CYP2D6-remmers en tamoxifen, die een verlaging van 65-75% laat zien in de plasmaspiegels van een van de actieve vormen van tamoxifen, namelijk endoxifen. In sommige onderzoeken is een verminderde werkzaamheid van tamoxifen gemeld bij gelijktijdig gebruik van sommige SSRI-antidepressiva. Omdat een verminderd effect van tamoxifen niet kan worden uitgesloten, moet gelijktijdige toediening met krachtige CYP2D6-remmers (waaronder fluoxetine) waar mogelijk worden vermeden (zie rubriek 4.4).

Alcohol: Bij formele testen verhoogde fluoxetine het alcoholgehalte in het bloed niet en versterkte het de effecten van alcohol niet. De combinatie van behandeling met SSRI's en het gebruik van alcohol wordt echter afgeraden.

MAOI-A inclusief linezolid en methylthioniniumchloride (methyleenblauw): Risico op serotoninesyndroom inclusief diarree, tachycardie, zweten, tremor, verwarring of coma. Als het gelijktijdige gebruik van deze werkzame stoffen met fluoxetine niet kan worden vermeden, moet nauwlettend klinisch toezicht worden gehouden en moeten de gelijktijdige middelen worden gestart met de lagere aanbevolen doseringen (zie rubriek 4.4).

Mequitazine: het risico op bijwerkingen van mequitazine (zoals QT-verlenging) kan verhoogd zijn vanwege een remming van het metabolisme ervan door fluoxetine.

Combinaties waarvoor voorzorgsmaatregelen bij gebruik vereist zijn:

Fenytoïne: Er zijn veranderingen in de bloedspiegels waargenomen bij combinatie met fluoxetine. In sommige gevallen hebben zich manifestaties van toxiciteit voorgedaan. Er moet worden overwogen conservatieve titratieschema's voor het gelijktijdig toegediende geneesmiddel te gebruiken en de klinische status te monitoren.

Serotonerge geneesmiddelen: Gelijktijdige toediening met serotonerge geneesmiddelen (bijv. tramadol, triptanen, lithium, tryptofaan selegeline (MAOI-B), sint-janskruid (*Hypericum perforatum*)) kan het risico op het serotoninesyndroom verhogen. Nauwkeuriger en frequenter klinisch toezicht wordt aanbevolen bij gelijktijdig gebruik van fluoxetine (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 moet voorzichtig worden opgetreden bij gelijktijdige toediening van fluoxetine met geneesmiddelen die het QT-interval verlengen, zoals klasse IA- en III-antiarritmica, antipsychotica (bijv. fenothiazinederivaten, pimozide, haloperidol), tricyclische antidepressiva, bepaalde antimicrobiële middelen (bijv. sparfloxacin, moxifloxacin,

Fluoxetine Prolepha 10 mg, 30 mg, 40 mg en 60 mg, harde capsules

erytromycine IV, pentamidine), antimalariabehandeling, met name halofantrine, en bepaalde antihistaminica (astemizol, mizolastine) (zie rubrieken 4.4, 4.8 en 4.9).

Geneesmiddelen die de hemostase beïnvloeden (orale anticoagulantia, ongeacht hun mechanisme, antiaggregatiemiddelen voor bloedplaatjes, waaronder aspirine en NSAID's): risico op verhoogde bloedingen. Klinische monitoring en frequentere monitoring van de INR-bepaling met orale anticoagulantia worden aanbevolen. Een dosisaanpassing tijdens de behandeling met fluoxetine en na het staken ervan kan aangewezen zijn (zie rubrieken 4.4 en 4.8).

Cyproheptadine: Er zijn individuele gevallen gerapporteerd van verminderde antidepressieve activiteit van fluoxetine bij gebruik in combinatie met cyproheptadine.

Geneesmiddelen die hyponatriëmie veroorzaken: Hyponatriëmie is een bijwerking van fluoxetine. Gebruik in combinatie met andere middelen die geassocieerd zijn met hyponatriëmie (bijv. diuretica, desmopressine, carbamazepine en oxcarbazepine) kan tot een verhoogd risico leiden (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 TCA's, 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 enzymesysteem worden gemetaboliseerd tot interacties leiden, in het bijzonder als ze een nauwe 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

Sommige epidemiologische onderzoeken suggereren een verhoogd risico op cardiovasculaire defecten geassocieerd met het gebruik van fluoxetine tijdens het eerste trimester. Het mechanisme is onbekend. Over het geheel genomen suggereren de gegevens dat het risico op het krijgen van een kind met een cardiovasculair defect na blootstelling aan fluoxetine van de moeder ongeveer 2/100 bedraagt, vergeleken met een verwacht percentage voor dergelijke defecten van ongeveer 1/100 in de algemene bevolking.

Epidemiologische gegevens suggereren dat het gebruik van SSRI's tijdens de zwangerschap, vooral in de late zwangerschap, het risico op aanhoudende pulmonale hypertensie bij pasgeborenen (PPHN) kan verhogen. Het waargenomen risico bedroeg 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 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 metaboliet norfluoxetine (4-16 dagen).

Observatiegegevens duiden op een verhoogd risico (minder dan tweemaal zo groot) op postpartumbloedingen na blootstelling aan SSRI/SNRI's in de maand voorafgaand aan de geboorte (zie rubrieken 4.4 en 4.8).

Borstvoeding

Het is bekend dat fluoxetine en zijn metaboliet, norfluoxetine, worden uitgescheiden in de menselijke moedermelk. Bijwerkingen zijn gemeld bij zuigelingen die borstvoeding kregen. Als behandeling met fluoxetine noodzakelijk wordt geacht, dient stopzetting van de borstvoeding te worden overwogen; Als de borstvoeding echter wordt voortgezet, moet de laagste effectieve dosis fluoxetine worden voorgeschreven.

Vruchtbaarheid

Diergegevens hebben aangetoond dat fluoxetine de spermakwaliteit kan beïnvloeden (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 de psychomotorische prestaties bij gezonde vrijwilligers niet beïnvloedt, kan elk psychoactief medicijn het beoordelingsvermogen of de vaardigheden aantasten. Patiënten moeten worden geadviseerd geen auto te besturen of gevaarlijke machines te bedienen totdat ze er redelijk zeker van zijn dat hun prestaties niet worden beïnvloed.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meest gemelde bijwerkingen bij patiënten die met fluoxetine werden behandeld, waren hoofdpijn, misselijkheid, slapeloosheid, vermoeidheid en diarree. Bijwerkingen kunnen in intensiteit en frequentie afnemen bij voortzetting van de behandeling en leiden doorgaans niet tot stopzetting van de behandeling.

Getabelleerde lijst van bijwerkingen

De onderstaande tabel geeft de bijwerkingen weer die zijn waargenomen in klinische onderzoeken (n = 9297) en uit spontane meldingen. Sommige van deze bijwerkingen komen overeen met die van andere SSRI's.

Geschatte frequentie: 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 elke frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt in afnemende ernst.

Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Onbekend
<i>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</i>				
			Trombocytopenie Neutropenie Leukopenie	
<i>Immuunsysteemaandoeningen</i>				

Samenvatting van de productkenmerken

Fluoxetine Prolepha 10 mg, 30 mg, 40 mg en 60 mg, harde capsules

Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Onbekend
			Anafylactische reacties 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 Euforie Abnormale gedachte Abnormaal orgasme ⁵ Bruxisme Suïcidale gedachte en gedrag ⁶	Hypomanie Manie Hallucinaties Agitatie Paniekaanvallen Verwardheid Sprakstoornis Agressie	
<i>Zenuwstelselaandoeningen</i>				
Hoofdpijn	Aandachtsstoornis Duizeligheid Dysgeusie Lethargie Slaperigheid ⁷ Tremor	Psychomotore hyperactiviteit Dyskinesie Ataxie Evenwichtsstoornis Myoclonus Geheugenstoornis	Convulsies Akathisie Buccoglossaal syndroom Serotoninesyndroom	
<i>Oogaandoeningen</i>				
	Vertroebelde visus	Mydriasis		
<i>Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen</i>				
		Tinnitus		
<i>Hartaandoeningen</i>				
	Palpaties QT verlenging in het electrocardiogram (QTcF ≥ 450 msec) ⁸		Ventriculaire aritmie, waaronder torsades de pointes	
<i>Bloedvataandoeningen</i>				
	Flushes ⁹	Hypotensie	Vasculitis Vasodilatatie	
<i>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</i>				
	Geeuwen	Dyspnoe Epistaxis	Faryngitis Longaandoeningen (ontstekingsprocessen van diverse histopathologie en/of fibrosis) ¹⁰	
<i>Maagdarmstelselaandoeningen</i>				
Diarree Misselijkheid	Braken Dyspepsie Droge mond	Slikstoornis Gastrointestinale bloedingen ¹¹	Oesophageale pijn	
<i>Lever- en galaandoeningen</i>				
			Idiosyncratische hepatitis	
<i>Huid- en onderhuidaandoeningen</i>				
	Huiduitslag ¹²	Alopecia	Angio-oedeem	

Samenvatting van de productkenmerken

Fluoxetine Prolepha 10 mg, 30 mg, 40 mg en 60 mg, harde capsules

Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Onbekend
	Urticaria Pruritus Hyperhidrosis	Verhoogde gevoeligheid voor blauwe plekken Koud zweet	Ecchymosis Lichtgevoeligheidsreactie Purpura Erythema multiforme Stevens-Johnson syndroom Toxische epidermale necrolyse (syndroom van Lyell)	
<i>Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen</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 Ejaculatie stoornis ¹⁵	Seksuele disfunctie ¹⁶	Galactorroe Hyperprolactinemie Priapisme	Postpartum bloeding ¹⁷
<i>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</i>				
Vermoeidheid ¹⁸	Zich zenuwachtig voelen Koude rillingen	Malaise Zich abnormaal voelen Het koud hebben Het warm hebben	Slijmvlies bloedingen	
<i>Onderzoeken</i>				
	Gewichtsafname	Verhoogde transaminases Verhoogd gammaglutamyl-transferase		

¹ waaronder anorexie

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

³ waaronder verlies van libido

⁴ waaronder nachtmerries

⁵ waaronder anorgasmie

⁶ waaronder voltooide suïcide, suïcidale depressie, intentie tot zelfverwonding, ideeën voor zelfverwonding, suïcidaal gedrag, suïcidale ideeën, suïcidepoging, sombere gedachten, gedrag tot zelfverwonding; deze symptomen kunnen toe te schrijven zijn aan onderliggende ziekten.

⁷ waaronder hypersomnie, sedatie

⁸ Gebaseerd op ECG –waarnemingen in klinische onderzoeken

⁹ waaronder opvliegers

¹⁰ waaronder atelactasis, interstitiële longziekte, pneumonie

¹¹ waaronder het meest frequent tandvleesbloeding, haematemesis, bloed in de ontlasting, rectale bloeding, diarree met bloeding, melaena 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, abnormale neiging tot uterusbloeding, menorrhagie, metrorragie, polymenorrhoe, postmenopausale hemorragie, uterine hemorragie, vaginale hemorragie

¹⁵ waaronder onvermogen tot ejaculatie, ejaculatiestoornis, premature ejaculatie, uitgestelde ejaculatie, retrograde ejaculatie

¹⁶ soms aanhoudend na staken van de behandeling

¹⁷ Dit voorval is gemeld voor de therapeutische groep van SSRI's/SNRI's (zie rubriek 4.4, 4.6)

¹⁸ waaronder asthenie

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Suicide/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).

Botfracturen: Epidemiologische onderzoeken, voornamelijk uitgevoerd bij patiënten van 50 jaar en ouder, laten een verhoogd risico op botfracturen zien bij patiënten die SSRI's en TCA's krijgen. Het mechanisme dat tot dit risico leidt, is onbekend.

Ontwenningssverschijnselen waargenomen bij stopzetting van behandelingen met fluoxetine: Het staken van de behandeling met fluoxetine leidt doorgaans tot ontwenningssverschijnselen. Duizeligheid, sensorische stoornissen (waaronder paresthesie), slaapstoornissen (waaronder slapeloosheid en intense dromen), asthenie, agitatie of angst, misselijkheid en/of braken, tremor en hoofdpijn zijn de meest gemelde reacties. Over het algemeen zijn deze voorvallen mild tot matig en verdwijnen vanzelf. Bij sommige patiënten kunnen ze echter ernstig en/of langdurig zijn (zie rubriek 4.4). Het wordt daarom geadviseerd om, wanneer behandeling met Fluoxetine niet langer nodig is, geleidelijk af te bouwen door de dosering af te bouwen (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

Pediatrische patiënten (Zie rubriek 4.4 en 5.1)

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

In klinisch onderzoek met kinderen en adolescenten werd suïcidaal gerelateerd gedrag (suïcidepogingen en suïcidale gedachten), vijandigheid (gerapporteerde bijwerkingen waren: angst, 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 gemeld na klinisch gebruik (zie ook rubriek 5.1).

In pediatriesch klinisch onderzoek was behandeling met fluoxetine ook geassocieerd met een afname in alkalische fosfastasespiegels.

Geïsoleerde gevallen van bijwerkingen die mogelijk wijzen op vertraagde seksuele rijping of seksuele disfunctie zijn ook gemeld uit pediatriesch onderzoek (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 met alleen fluoxetine verlopen doorgaans mild. Symptomen van een overdosis omvatten misselijkheid, braken, toevallen, cardiovasculaire disfunctie variërend van asymptomatische aritmieën (waaronder knooppuntaritmie en ventriculaire aritmieën) of ECG-veranderingen die indicatief zijn voor QTc-verlenging tot hartstilstand (waaronder zeer zeldzame gevallen van torsades de pointes), longdisfunctie en tekenen van veranderde CZS-status, variërend van opwinding tot coma. Dodelijkheid toegeschreven aan een overdosis fluoxetine alleen is uiterst zeldzaam.

Behandeling

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 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 hebben gebruikt.

5 FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Selectieve serotonineheropnameremmer

ATC Code: N06AB03

Werkingsmechanisme

Fluoxetine is een selectieve remmer van de heropname van serotonine, en dit verklaart waarschijnlijk het werkingsmechanisme. Het medicijn heeft vrijwel geen affiniteit voor andere receptoren zoals α_1 -, α_2 - en β -adrenerge receptoren; serotonerge; dopaminerge; histaminerge; muscarine; en GABA-receptoren.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Ernstige depressieve episoden: Er zijn klinische onderzoeken uitgevoerd bij patiënten met ernstige depressieve episodes versus placebo en actieve controles. Er is aangetoond dat fluoxetine significant effectiever is dan placebo, zoals gemeten aan de hand van de Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D). In deze onderzoeken produceerde fluoxetine een significant hoger responspercentage (gedefinieerd door een afname van 50% in de HAM-D-score) en remissie, vergeleken met placebo.

Dosisrespons: In de onderzoeken met vaste doseringen bij patiënten met een ernstige depressie is er sprake van een vlakke dosis-responscurve, die geen suggestie geeft van voordelen in termen van werkzaamheid bij gebruik van hogere doseringen dan de aanbevolen doseringen. Het is echter klinische ervaring dat dosistitratie voor sommige patiënten gunstig kan zijn.

Obsessieve-compulsieve stoornis: Uit kortdurende onderzoeken (minder dan 24 weken) bleek dat fluoxetine significant effectiever was dan placebo. Er was een therapeutisch effect bij 20 mg/dag, maar hogere doses (40 of 60 mg/dag) lieten een hoger responspercentage zien. In langetermijnonderzoeken (drie verlengingsfasen van kortetermijnonderzoeken en een onderzoek naar terugvalpreventie) is de werkzaamheid niet aangetoond.

Boulimia nervosa: In kortetermijnstudies (minder dan 16 weken) bij poliklinische patiënten die voldeden aan de DSM-III-R-criteria voor boulimia nervosa, bleek dat fluoxetine 60 mg/dag

significant effectiever was dan placebo voor het verminderen van eetbuien en purgeren. Voor de werkzaamheid op lange termijn kan echter geen conclusie worden getrokken.

Premenstruele dysfore stoornis: Er zijn twee placebogecontroleerde onderzoeken uitgevoerd bij patiënten die voldeden aan de diagnostische criteria voor premenstruele dysfore stoornis (PMDD) volgens DSM-IV. Patiënten werden geïnccludeerd als zij symptomen hadden die voldoende ernstig waren om het sociale en beroepsmatige functioneren en de relaties met anderen te belemmeren. Patiënten die orale anticonceptiva gebruikten, werden uitgesloten. In het eerste onderzoek naar een continue dosering van 20 mg per dag gedurende 6 cycli werd verbetering waargenomen in de primaire werkzaamheidsparameter (prikkelbaarheid, 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 in de primaire werkzaamheidsparameter (score voor dagelijkse registratie van ernst van problemen). Uit deze onderzoeken kunnen echter geen definitieve conclusies worden getrokken over de werkzaamheid en de duur van de behandeling.

Pediatrische patiënten

Depressieve episoden: Klinische onderzoeken bij kinderen en adolescenten van 8 jaar en ouder zijn uitgevoerd versus placebo. In twee kortetermijnonderzoeken is aangetoond dat fluoxetine, in een dosis van 20 mg, significant effectiever is dan placebo, zoals gemeten aan de hand van de reductie van de totaalscores op de *Childhood Depression Rating Scale-Revised (CDRS-R)* en de *Clinical Global Impression of Improvement (CGI-I)*. In beide onderzoeken voldeden patiënten bij drie verschillende evaluaties door praktiserende kinderpsychiaters aan de criteria voor matige tot ernstige MDD (DSM-III of DSM-IV). De werkzaamheid in de onderzoeken met fluoxetine kan afhangen van de inclusie van een selectieve patiëntenpopulatie (een populatie die niet spontaan is hersteld binnen een periode van 3 tot 5 weken en bij wie de depressie ondanks aanzienlijke aandacht aanhield). Er zijn slechts beperkte gegevens over de veiligheid en werkzaamheid na 9 weken. Over het algemeen was de werkzaamheid van fluoxetine bescheiden.

Responspercentages (het primaire eindpunt, gedefinieerd als een afname van 30% in de CDRS-R-score) lieten een statistisch significant verschil zien in een van de twee centrale onderzoeken (58% voor fluoxetine versus 32% voor placebo, $P = 0,013$; en 65% voor fluoxetine versus 54% voor placebo, $P = 0,093$). In deze twee onderzoeken waren de gemiddelde absolute veranderingen in CDRS-R vanaf de uitgangswaarde tot het 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 rubrieken 4.4 en 4.8:

Na 19 weken behandeling waren pediatrische proefpersonen die in een klinisch onderzoek met fluoxetine werden behandeld gemiddeld 1,1 cm minder in lengte ($p=0,004$) en 1,1 kg minder in gewicht ($p=0,008$) dan proefpersonen die met placebo werden behandeld.

In een retrospectief observationeel onderzoek met gematchte controles, met een gemiddelde blootstelling van 1,8 jaar aan fluoxetine, vertoonden pediatrische proefpersonen die met fluoxetine werden behandeld, geen verschil in groei gecorrigeerd voor de verwachte lengtegroei ten opzichte van hun gematchte, onbehandelde controles (0,0 cm, $p=0,9673$).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Fluoxetine wordt na orale toediening goed geabsorbeerd uit het maag-darmkanaal. De biologische beschikbaarheid wordt niet beïnvloed door voedselinname.

Distributie

Fluoxetine wordt voor een groot deel gebonden aan plasma-eiwitten (ongeveer 95%) en wordt breed gedistribueerd (distributievolume: 20-40 l/kg). Steady-state plasmaconcentraties worden bereikt na toediening gedurende enkele weken. Steady-state concentraties na langdurige dosering zijn vergelijkbaar met de concentraties die na 4 tot 5 weken worden waargenomen.

Biotransformatie

Fluoxetine heeft een niet-lineair farmacokinetisch profiel met first-pass levereffect. De maximale plasmaconcentratie wordt doorgaans 6 tot 8 uur na toediening bereikt. Fluoxetine wordt uitgebreid gemetaboliseerd door het polymorfe enzym CYP2D6. Fluoxetine wordt voornamelijk door de lever gemetaboliseerd tot de actieve metaboliet norfluoxetine (desmethylfluoxetine), door desmethylering.

Eliminatie

De eliminatiehalfwaardetijd van fluoxetine bedraagt 4 tot 6 dagen en die van norfluoxetine 4 tot 16 dagen. Deze lange halfwaardetijden zijn verantwoordelijk voor de persistentie van het geneesmiddel gedurende 5-6 weken na stopzetting. De uitscheiding vindt voornamelijk (ongeveer 60%) via de nier plaats. Fluoxetine wordt uitgescheiden in de moedermelk.

Speciale populaties

Ouderen: Kinetische parameters veranderen bij gezonde oudere proefpersonen niet in vergelijking met jongere proefpersonen.

Pediatrische patiënten: De gemiddelde fluoxetineconcentratie bij kinderen is ongeveer tweemaal zo hoog als die waargenomen bij adolescenten en de gemiddelde norfluoxetineconcentratie is 1,5 maal zo hoog. Steady-state plasmaconcentraties zijn afhankelijk van het lichaamsgewicht en zijn hoger bij kinderen met een lager gewicht (zie rubriek 4.2). Net als bij volwassenen accumuleerden fluoxetine en norfluoxetine uitgebreid na meervoudige orale dosering; steady-state-concentraties werden binnen 3 tot 4 weken na dagelijkse dosering bereikt.

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 dosis moet worden overwogen.

Nierinsufficiëntie: Na toediening van een enkele dosis fluoxetine bij patiënten met milde, 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 de plasmaconcentraties worden waargenomen.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Er zijn geen aanwijzingen voor carcinogeniteit of mutageniteit uit *in vitro*- of dierstudies.

Onderzoek bij volwassen dieren

In een reproductieonderzoek met twee generaties ratten veroorzaakte fluoxetine geen nadelige effecten op de paring of vruchtbaarheid van ratten, was het niet teratogeen en had het geen invloed op de groei, ontwikkeling of reproductieve parameters van de nakomelingen.

De concentraties in het dieet leverden doses op die ongeveer gelijkwaardig waren aan 1,5, 3,9 en 9,7 mg fluoxetine/kg lichaamsgewicht.

Mannelijke muizen die gedurende 3 maanden dagelijks werden behandeld met fluoxetine in het dieet in een dosis die ongeveer gelijkwaardig was aan 31 mg/kg, vertoonden een afname van het testisgewicht en hypospermatogenese. Dit dosisniveau overschreed echter de maximaal getolereerde dosis (MTD), aangezien er significante tekenen van toxiciteit werden waargenomen.

Juveniele dieronderzoeken

In een juveniel toxicologisch onderzoek bij CD-ratten resulteerde toediening van 30 mg/kg/dag fluoxetinehydrochloride op postnatale dagen 21 tot 90 in onomkeerbare testiculaire degeneratie en necrose, epididymale epitheliale vacuolatie, onvolwassenheid en inactiviteit van het

vrouwelijke voortplantingsstelsel en verminderde vruchtbaarheid. Vertragingen in de seksuele rijping kwamen voor bij mannen (10 en 30 mg/kg/dag) en vrouwen (30 mg/kg/dag). De significantie van deze bevindingen bij mensen is onbekend. Ratten die 30 mg/kg toegediend kregen, hadden ook een verminderde dijbeenlengte in vergelijking met controles en degeneratie, necrose en regeneratie van de skeletspieren. Bij 10 mg/kg/dag waren de bij dieren bereikte plasmaspiegels ongeveer 0,8 tot 8,8 maal (fluoxetine) en 3,6 tot 23,2 maal (norfluoxetine) zo hoog als gewoonlijk waargenomen bij pediatrische patiënten. Bij 3 mg/kg/dag waren de plasmaspiegels die bij dieren werden bereikt ongeveer 0,04 tot 0,5 maal (fluoxetine) en 0,3 tot 2,1 maal (norfluoxetine) de waarden die gewoonlijk bij pediatrische patiënten worden bereikt.

Een onderzoek bij jonge muizen heeft aangetoond dat remming van de serotoninetransporter de opbouw van botvorming verhindert. Deze bevinding lijkt te worden ondersteund door klinische bevindingen. De omkeerbaarheid van dit effect is niet vastgesteld.

Een ander onderzoek bij jonge muizen (behandeld op postnatale dagen 4 tot 21) heeft aangetoond dat remming van de serotoninetransporter langdurige effecten had op het gedrag van de muizen. Er is geen informatie over de vraag of het effect omkeerbaar was. De klinische relevantie van deze bevinding is niet vastgesteld.

6 FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Capsule-inhoud:

Voorverstijfseld zetmeel

Capsulehuls:

Geel ijzeroxide (E 172)

Lakleerblauw V (E 131)

Titaandioxide (E 171)

Gelatine

Natriumlaurylsulfaat (alleen voor de sterkte van 10 mg)

Componenten van drukinkt:

Schellak (E904)

Propyleenglycol

Zwart ijzeroxide (E172)

Kaliumhydroxide

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Transparante Alu-PVC blisterverpakkingen van 30 capsules verkrijgbaar in een doos.

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

7 HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Prolepha Research B.V.
Molenzicht 7
4881 BW Zundert
Nederland

8 NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Fluoxetine Prolepha 10 mg, harde capsules, RVG 132386

Fluoxetine Prolepha 30 mg, harde capsules, RVG 132387

Fluoxetine Prolepha 40 mg, harde capsules, RVG 132388

Fluoxetine Prolepha 60 mg, harde capsules, RVG 132389

9 DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 1 juni 2026.

10 DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST