

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Fluvoxaminemaleaat Sandoz 50, filmomhulde tabletten 50 mg
Fluvoxaminemaleaat Sandoz 100, filmomhulde tabletten 100 mg

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Eén filmomhulde tablet Fluvoxaminemaleaat Sandoz 50 bevat 50 mg fluvoxaminemaleaat.
Eén filmomhulde tablet Fluvoxaminemaleaat Sandoz 100 bevat 100 mg fluvoxaminemaleaat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

Fluvoxaminemaleaat Sandoz 50 filmomhulde tabletten:

Witte tot gebroken witte, ronde biconvexe deelstreep tabletten, met de inscriptie “FLM 50” aan één zijde.

De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

Fluvoxaminemaleaat Sandoz 100 filmomhulde tabletten:

Witte tot gebroken witte, ronde biconvexe deelstreep tabletten met de inscriptie “FLM 100” aan één zijde.

De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

- Episodes van depressie in engere zin
- Obsessieve-compulsieve stoornis (OCS).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Depressie

Volwassenen

De aanbevolen dosis is 100 mg per dag. De aanvangsdosering is 50 of 100 mg, als eenmaal daagse gift, bij voorkeur 's avonds. De dosering zal moeten worden herzien en zo nodig moeten worden aangepast binnen 3 tot 4 weken naar het starten van de behandeling en daarna wanneer dat medisch gezien noodzakelijk is. Hoewel er een toenemend risico op ongewenste effecten bij hogere doseringen kan optreden, wanneer na enige weken onvoldoende effect gezien wordt zijn sommige patiënten gebaat bij een verhoging van de dosis tot 300 mg per dag (zie rubriek 5.1). Doseringen tot 150 mg kunnen als eenmaal daagse gift gegeven worden, bij voorkeur 's avonds. Aanbevolen wordt een dagdosering van meer dan 150 mg in 2 tot 3 giften over de dag te verdelen.

Aanpassingen in de dosering moeten voorzichtig worden gedaan op individuele basis, om de patiënt met de laagst mogelijke effectieve dosering te behandelen.

Patiënten met een depressie moeten een voldoende lange periode van ten minste 6 maanden behandeld worden om er zeker van te zijn dat de symptomen verdwenen zijn.

Kinderen/adolescenten

Fluvoxaminemaleaat Sandoz dient niet gebruikt te worden bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar voor de behandeling van episodes van depressie in engere zin. De werkzaamheid en veiligheid van fluvoxamine zijn niet vastgesteld bij de behandeling van episodes van depressie in engere zin bij kinderen (zie rubriek 4.4).

Obsessieve-compulsieve stoornis (OCS)

Volwassenen

De aanbevolen dosering ligt tussen de 100 en 300 mg per dag. De aanvangsdosering is 50 mg per dag. Hoewel er een toenemend risico op ongewenste bijwerkingen bij hogere doseringen kan optreden, wanneer na enige weken onvoldoende effect gezien wordt zijn sommige patiënten gebaat bij een verhoging van de dosis tot 300 mg per dag (zie rubriek 5.1). Doseringen tot 150 mg kunnen als éénmaal daagse gift gegeven worden, bij voorkeur 's avonds. Het wordt aanbevolen een totale dagdosering van meer dan 150 mg in 2 of 3 giften over de dag wordt gegeven.

Bij een goede therapeutische respons kan de behandeling voortgezet worden met de individueel vastgestelde dosering.

Er zijn geen systematische studies verricht om na te gaan hoe lang de behandeling met fluvoxamine moet worden voortgezet. Gezien het chronische karakter van OCS is het redelijk om te overwegen de behandeling na 10 weken voort te zetten bij een goede therapeutische respons.

Dosisaanpassingen dienen voorzichtig en voor iedere patiënt afzonderlijk gedaan te worden, om de patiënt op de laagste werkzame dosis te houden. De noodzaak van de therapie dient regelmatig te worden beoordeeld.

Gelijktijdige gedragstherapie voor patiënten die goed reageren op farmacotherapie wordt door sommige artsen aanbevolen.

Werkzaamheid op de lange termijn (meer dan 24 weken) is niet vastgesteld bij OCS.

Kinderen/adolescenten

Er zijn beperkte gegevens beschikbaar omtrent de behandeling van kinderen ouder dan 8 jaar en adolescenten met een dosering tot tweemaal daags 100 mg gedurende 10 weken. De aanvangsdosering is 25 mg per dag. Deze dosering wordt elke 4-7 dagen met 25 mg verhoogd als dit wordt verdragen totdat een werkzame dosering is bereikt. Bij kinderen dient een maximum dosering van 200 mg/dag niet overschreden te worden (zie ook rubrieken 5.1 en 5.2). Het wordt aanbevolen dat een totale dagelijkse dosis van meer dan 50 mg in twee giften wordt gegeven. Als de twee doses niet gelijk zijn, moet de grootste dosis gegeven worden bij bedtijd.

Ontwenningssverschijnselen bij het stoppen van fluvoxamine

Abrupt stoppen moet vermeden worden. Wanneer de behandeling met fluvoxamine gestaakt wordt, moet de dosering geleidelijk over een periode van ten minste een of twee weken verlaagd worden om het risico van ontwenningssverschijnselen te verminderen (zie rubriek 4.4: en rubriek 4.8). Als er onverdraaglijke symptomen optreden na een dosisverlaging of bij stoppen van de behandeling, kan een terugkeer naar de eerdere dosis overwogen worden. Daarna kan de arts doorgaan de dosis te verlagen, maar in een langzamer tempo.

Lever- of nierinsufficiëntie

Patiënten met lever- of nierinsufficiëntie dienen de behandeling met een lage dosis en onder zorgvuldige begeleiding te starten.

Wijze van toediening

De tabletten dienen zonder kauwen en met water te worden ingenomen.

4.3 Contra-indicaties

Fluvoxaminemaleaat Sandoz is gecontra-indiceerd in combinatie met tizanidine en MAO-remmers (zie rubrieken 4.4 en 4.5).

De behandeling met fluvoxamine kan worden geïnitieerd:

- twee weken na staken van het gebruik van een irreversibele MAO-remmer, of
- de dag na het staken van het gebruik van een reversibele MAO-remmer (bijv. moclobemide, linezolid).

Zie rubriek 4.4 voor voorzorgsmaatregelen in het uitzonderlijke geval dat linezolid in combinatie met fluvoxamine gegeven moet worden.

Na het staken van de therapie met fluvoxamine dient ten minste een week te worden gewacht alvorens met een behandeling met MAO-remmers kan worden begonnen. Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Fluvoxamine tabletten mogen niet gebruikt worden in combinatie met pimozide (zie rubriek 4.5).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Suïcide/suïcidale gedachten of verergering van de aandoening

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

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

Van patiënten met een voorgeschiedenis van aan suïcide gerelateerde gebeurtenissen, of patiënten die voorafgaand aan het begin van de behandeling een significante mate van suïcidale ideeën vertonen, is bekend dat ze een groter risico lopen op het ontwikkelen van suïcidale gedachten of suïcidepogingen en deze patiënten moeten tijdens de behandeling zeer goed gevolgd worden.

Adolescenten (leeftijd 18-24)

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 hoog risico patiënten, dienen nauwkeurig gevolgd te worden tijdens behandeling met deze geneesmiddelen, in het bijzonder in het begin van de behandeling en na dosisaanpassingen.

Patiënten (en zorgverleners van patiënten) moeten op de hoogte worden gebracht van de noodzaak om te letten op elke klinische verergering, suïcidaal gedrag of suïcidale gedachten en ongewone gedragsveranderingen en de noodzaak om onmiddellijk medisch advies in te winnen als deze symptomen zich voordoen.

Pediatrische patiënten

Fluvoxamine dient niet te worden gebruikt bij de behandeling van kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar, behalve bij patiënten met een Obsessieve-Compulsieve Stoornis (OCS). In klinische studies werden suïcidaal gedrag (zelfmoordpogingen en zelfmoordgedachten) en vijandelijkheid (voornamelijk agressie, oppositioneel gedrag en woede) vaker waargenomen bij kinderen en adolescenten die behandeld worden met antidepressiva dan bij degenen die behandeld werden met een placebo. Indien, op grond van een klinische noodzaak, een besluit wordt genomen om te behandelen, dan dient zorgvuldig gecontroleerd te worden of suïcidale symptomen optreden in deze patiënt.

Daarnaast ontbreken langtermijn veiligheidsgegevens bij kinderen en adolescenten over groei, maturatie en cognitieve en gedragsontwikkeling.

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.

Geriatrische patiënten

Ervaringen opgedaan bij ouderen geven geen aanwijzing voor significante verschillen in de normale dagdosis in vergelijking met jongere patiënten. Dosisverhoging dient bij ouderen echter langzamer en altijd voorzichtiger te geschieden.

Nier- en leverfunctiestoornissen

Bij patiënten met lever- of nierinsufficiëntie dient de behandeling met een lage dosis onder zorgvuldige begeleiding te worden begonnen.

Zelden is er bij gebruik van fluvoxamine een verhoging van leverenzymwaarden geconstateerd, die over het algemeen gepaard ging met klinische symptomen. In dergelijke gevallen dient de behandeling met fluvoxamine te worden gestaakt.

Waargenomen onttrekkingsverschijnselen bij het afbreken van de fluvoxamine behandeling

Gewoonlijk treden onttrekkingsverschijnselen op wanneer de behandeling wordt afgebroken, zeker wanneer dit plotseling gebeurt (zie rubriek 4.8). In klinische studies werden bij ongeveer 12 % van de patiënten bijwerkingen waargenomen bij het stoppen van de fluvoxamine behandeling, wat vergelijkbaar is met de incidentie bij patiënten behandeld met een placebo. Het risico op onttrekkingsverschijnselen kan van verschillende factoren afhankelijk zijn, inclusief de duur en dosering van de therapie en de mate van dosisreductie.

Duizeligheid, storing van de zintuig (inclusief paresthesie, visuele stoornis en gevoel van elektrische schokken), slaap stoornissen (waaronder slapeloosheid en intense dromen), agitatie en angst, irritatie, verwarring, emotionele instabiliteit, misselijkheid en/of braken en diarree, zweten en hartkloppingen, hoofdpijn en trillingen zijn de meest vaak gerapporteerde reacties. Deze

verschijnselen zijn over het algemeen licht tot matig, echter bij sommige patiënten ernstig qua intensiteit. Meestal treden deze op in de eerste paar dagen na het stoppen met de behandeling, maar er zijn zelden dergelijke gevallen gerapporteerd wanneer het gaat om een per ongeluk niet ingenomen dosis (zie rubriek 4.8).

Over het algemeen gaan de verschijnselen binnen 2 weken vanzelf over, bij sommigen kan dit langer duren (2-3 maanden). Daarom wordt geadviseerd dat wanneer de behandeling met fluvoxamine niet meer nodig is, stapsgewijs af te bouwen in een paar weken of maanden, afhankelijk van de behoefte van de patiënt (zie rubriek 4.2).

Psychische stoornissen

Voorzichtigheid is geboden indien fluvoxamine wordt toegepast bij patiënten met manie/hypomanie in de anamnese. De behandeling met fluvoxamine dient gestopt te worden indien een patiënt in een manische fase geraakt.

Acathisie / psychomotore rusteloosheid

Het gebruik van fluvoxamine wordt geassocieerd met de ontwikkeling van acathisie, gekarakteriseerd door een subjectief onplezierige of verontrustende rusteloosheid en de behoefte om te bewegen en vaak gepaard gaand met niet stil kunnen zitten of staan. Het meest komt dit voor in de eerste vijf weken van de behandeling. Bij patiënten die deze symptomen ontwikkelen kan verhoging van de dosering schadelijk zijn.

Zenuwstelselaandoeningen

Hoewel fluvoxamine in dierexperimenten geen pro-convulsieve eigenschappen vertoonde, is voorzichtigheid geboden bij patiënten met convulsieve stoornissen in de anamnese. Fluvoxamine dient vermeden te worden bij patiënten met instabiele epilepsie, en patiënten met onder controle gebrachte epilepsie moeten zorgvuldig gecontroleerd worden. Indien convulsies optreden of indien de frequentie van de aanvallen toeneemt, dient de behandeling met fluvoxamine te worden gestaakt.

In uitzonderlijke gevallen zijn het ontstaan van het serotoninesyndroom of aan het maligne neurolepticasyndroom gerelateerde verschijnselen gemeld tijdens de behandeling met fluvoxamine, in het bijzonder in combinatie met andere serotonerge middelen en/of neuroleptica of in combinatie met buprenorfine of buprenorfine/naloxon. Aangezien deze syndromen kunnen leiden tot mogelijk levensbedreigende situaties, dient de behandeling met fluvoxamine te worden gestaakt als zulke klachten (gekaracteriseerd door clusters symptomen zoals hyperthermie, rigiditeit, myoclonus, instabiliteit van het autonome zenuwstelsel met mogelijk snelle fluctuaties van de vitale kenmerken, veranderingen in de geestelijke toestand waaronder verwardheid, prikkelbaarheid, extreme agitatie overgaand in delirium en coma) zich voordoen en dient ondersteunende symptomatische behandeling te worden gestart.

In uitzonderlijke gevallen kan linezolid (een antibioticum dat een reversibele, relatief zwakke niet-selectieve MAOI is) in combinatie met fluvoxamine gegeven worden, op voorwaarde dat erfaciliteiten zijn om symptomen van serotoninesyndroom nauwkeurig te observeren en te behandelen en om de bloeddruk te controleren (zie rubriek 4.3 en 4.5). (zie rubriek 4.3 en 4.5). Als er symptomen optreden dienen artsen te overwegen een of beide middelen te staken.

Metabole aandoeningen en voedingsstoornissen

Evenals bij andere SSRI's is hyponatriëmie zelden gemeld; het lijkt reversibel te zijn na discontinuering van de behandeling met fluvoxamine. Enkele gevallen waren mogelijk het gevolg van het syndroom van onjuiste secretie van antidiuretisch hormoon. De meeste meldingen hadden betrekking op oudere patiënten.

De glycemische controle kan verstoord raken (er kan hyperglykemie, hypoglykemie of een verminderde glucosetolerantie ontstaan), vooral tijdens het begin van de behandeling. Aanpassing van de dosering van antidiabetica kan nodig zijn bij patiënten met een voorgeschiedenis van diabetes mellitus.

Oogaandoeningen

Mydriasis werd gerapporteerd in relatie met SSRI's zoals fluvoxamine. Daarom dient het voorschrijven van fluvoxamine aan patiënten met verhoogde intra-oculaire druk of aan diegene met risico op acute nauwehoekglaucoom met voorzichtigheid te gebeuren. De

Hematologische aandoeningen

Tijdens de behandeling met SSRI's zijn de volgende bloedingstoornissen gemeld: maagdarmbloedingen, gynaecologische bloedingen en andere mucosa of huidbloedingen. SSRI's/SNRI's kunnen het risico op postpartumbloeding verhogen (zie rubriek 4.6, 4.8). Voorzichtigheid wordt daarom aanbevolen bij patiënten die SSRI's gebruiken. Dit geldt met name voor oudere patiënten, voor patiënten die naast SSRI's geneesmiddelen gebruiken die de bloedstolling kunnen beïnvloeden (bijv. atypische antipsychotica, fenothiazines, de meeste tricyclische antidepressiva, acetylsalicylzuur en NSAID's) of die het risico op bloeding vergroten, voor patiënten met bloedingstoornissen in de anamnese en voor patiënten met predisponerende factoren (bijv. trombocytopenie of stollingsstoornissen).

Dermatologische effecten

Ernstige huidreacties, waarvan sommige met fatale afloop, inclusief erythema multiforme, Stevens-Johnson syndroom en toxische epidermale necrolyse, zijn gemeld in samenhang met het gebruik van fluvoxamine (zie rubriek 4.8). Patiënten lijken het grootste risico te lopen op deze reacties bij het begin van de behandeling. Indien huidreacties optreden, moet fluvoxamine onmiddellijk gestopt worden en moet de patiënt nauwlettend gemonitord worden.

Hartaandoeningen

Fluvoxamine mag niet samen gegeven worden met terfenadine, astemizol of cisapride, omdat de plasmaconcentraties van deze middelen verhoogd kunnen worden wat resulteert in een toegenomen risico op QT-prolongatie/torsade de pointes.

Wegens gebrek aan klinische ervaring wordt speciale aandacht aanbevolen in geval van een post-acuut myocard infarct.

Electroconvulsietherapie (ECT)

Er is beperkte klinische ervaring met het toedienen van fluvoxamine tijdens ECT, daarom is voorzichtigheid geboden.

Cyp2C19 remming

Aangezien clopidogrel gedeeltelijk wordt gemetaboliseerd door CYP2C19 tot zijn actieve metaboliet, kan het gebruik van fluvoxamine, dat dit enzym remt, leiden tot een verlaagde concentratie van de actieve metaboliet van clopidogrel. De klinische relevantie van deze interactie is onzeker. Uit voorzorg dient gelijktijdig gebruik van fluvoxamine vermeden te worden (zie rubriek 4.5)

Fluvoxaminemaleaat Sandoz bevat natrium

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat is in wezen "natrium-vrij".

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Farmacodynamische interacties

De serotonerge effecten van fluvoxamine kunnen versterkt worden bij gebruik in combinatie met andere serotonerge geneesmiddelen (met inbegrip van tramadol, buprenorfine, buprenorfine/naloxon, triptanen, linezolid, SSRI's en preparaten die sint-janskruid bevatten) en kunnen resulteren in een potentieel levensbedreigende aandoening (zie ook rubriek 4.4).

Fluvoxamine is toegepast in combinatie met lithium bij de behandeling van patiënten met ernstige therapieresistente depressies. Lithium (en mogelijk ook tryptofaan) versterkt echter de serotonerge effecten van fluvoxamine. Bij toepassing van deze combinatie bij patiënten met ernstige therapieresistente depressies is voorzichtigheid geboden.

Bij patiënten die zowel met orale anticoagulantia als fluvoxamine behandeld worden, kan het risico op bloedingen verhoogd zijn en zij dienen daarom zorgvuldig bewaakt te worden.

Net als bij het gebruik van andere psychotrope geneesmiddelen, wordt geadviseerd om het gebruik van alcohol te vermijden tijdens de behandeling met fluvoxamine.

Monoamine-oxidase remmers

Fluvoxamine mag niet gebruikt worden in combinatie met MAO-remmers, inclusief linezolid, vanwege het risico op het serotoninesyndroom (zie ook rubriek 4.3 en 4.4).

Effect van fluvoxamine op het oxidatieve metabolisme van andere geneesmiddelen

Fluvoxamine kan het metabolisme van geneesmiddelen die via bepaalde cytochroom P450 isoenzymen (CYPs) worden omgezet remmen. Een sterke remming van CYP1A2 en CYP2C19 is aangetoond in *in vitro* en *in vivo* studies. CYP2C9, CYP2D6 en CYP3A4 worden in mindere mate geremd. Farmaca, die voornamelijk gemetaboliseerd worden door deze iso-enzymen, worden langzamer geëlimineerd en de plasmaspiegels ervan kunnen hoger zijn bij gelijktijdig gebruik met fluvoxamine.

In het geval waarbij pro-drugs worden geactiveerd door bovengenoemde CYP-enzymen, zoals clopidogrel, kunnen de plasmaconcentraties van het werkzame bestanddeel of metaboliet lager zijn wanneer ze gelijktijdig toegediend worden met fluvoxamine. Als voorzorgsmaatregel dient gelijktijdig gebruik van clopidogrel en fluvoxamine vermeden te worden.

Gelijktijdig gebruik van fluvoxamine met deze geneesmiddelen dient te worden opgestart met of bijgesteld tot de laagst mogelijke dosering uit de doseringsrange. Plasmaconcentraties, effecten of bijwerkingen van gelijktijdig gebruikte geneesmiddelen dienen te worden gemonitord en de dosering dient te worden verlaagd indien noodzakelijk. Dit is vooral van belang voor farmaca met een nauwe therapeutische index.

Geneesmiddelen met een nauwe therapeutische index

Gecombineerd gebruik van fluvoxamine en geneesmiddelen met een nauwe therapeutische index, (zoals tacrine, theophylline, methadon, mexiletine, fenytoïne, carbamazepine en ciclosporine), dient zorgvuldig bewaakt te worden wanneer deze geneesmiddelen exclusief of door een combinatie van CYPs worden gemetaboliseerd die worden geremd door fluvoxamine.

Indien nodig wordt dosisaanpassing van deze geneesmiddelen aanbevolen.

Als gevolg van de nauwe therapeutische index van pimozide, en zijn bekende vermogen om het QT-interval te verlengen, is gelijktijdig gebruik van pimozide en fluvoxamine gecontra-indiceerd – zie rubriek 4.3.

Een verhoging van eerder stabiele plasmaconcentraties van tricyclische antidepressiva (bijv. clomipramine, imipramine, amitriptyline) en neuroleptica (bijv. clozapine, olanzapine, quetiapine) die voornamelijk gemetaboliseerd worden door cytochroom P450 1A2, is waargenomen bij gelijktijdig gebruik met fluvoxamine. Een verlaging van de dosering van deze producten dient overwogen te worden als een behandeling met fluvoxamine gestart wordt.

De plasmaconcentraties van benzodiazepines, die oxidatief worden gemetaboliseerd (bijv. triazolam, midazolam, alprazolam en diazepam), zijn waarschijnlijk verhoogd bij gelijktijdig gebruik met fluvoxamine. De dosering van deze benzodiazepines dient te worden verlaagd bij gecombineerd gebruik met fluvoxamine.

Aangezien de plasmaconcentratie van ropinirol verhoogd kan zijn bij gecombineerd gebruik met fluvoxamine waardoor het risico van overdosering toeneemt, kan bewaking en dosisverlaging van ropinirol gewenst zijn gedurende en na het stoppen van de behandeling met fluvoxamine.

Omdat de plasmaconcentraties van propranolol verhoogd zijn in combinatie met fluvoxamine is het aan te bevelen de dosering van propranolol te verlagen.

Wanneer warfarine gecombineerd wordt met fluvoxamine, stijgt de plasmaconcentratie van dit geneesmiddel significant en wordt de protrombinetijd verlengd.

Meldingen van toegenomen bijwerkingen

Incidentele gevallen van cardiale toxiciteit zijn gerapporteerd bij gebruik van fluvoxamine in combinatie met thioridazine.

Plasmaspiegels van cafeïne kunnen verhoogd zijn bij gelijktijdige toediening van fluvoxamine. Patiënten die grote hoeveelheden cafeïnehoudende dranken gebruiken, wordt daaraan aangeraden om hun cafeïne-inname te beperken, indientijdens de behandeling met fluvoxamine bijwerkingen van cafeïne (zoals tremor, palpitaties, misselijkheid, rusteloosheid, slapeloosheid) optreden. Terfenadine, astemizol, cisapride, sildenafil (zie ook rubriek 4.4).

Fluvoxamine heeft geen invloed op de plasmaspiegels van digoxine.

Fluvoxamine heeft geen invloed op de plasmaspiegels van atenolol.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

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

Reproductietoxiciteitsstudies bij dieren lieten behandelingsgerelateerde verhogingen in embryotoxiciteit (embryo foetaal overlijden, foetale oogafwijkingen) zien. De betekenis voor mensen is niet bekend. De veiligheidsmarge voor reproductietoxiciteit is niet bekend (zie rubriek 5.3).

Fluvoxamine dient tijdens de zwangerschap niet gebruikt te worden, tenzij de klinische toestand van de vrouw behandeling met fluvoxamine vereist.

In enkele gevallen zijn ontwenningssverschijnselen bij de pasgeborene waargenomen nadat aan het eind van de zwangerschap fluvoxamine werd gebruikt.

Sommige pasgeborenen ondervonden voeding- en/of ademhalings problemen, stuipen, temperatuurschommelingen, hypoglycemie, tremor, abnormale spiertonus, nervositeit, cyanosis,

geïrriteerdheid, lethargie, slapeloosheid, braken, moeite hebben met slapen en constant huilen na een blootstelling aan SSRI's in het derde trimester. Langdurige ziekenhuisopname kan nodig zijn.

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

Fluvoxamine wordt in kleine hoeveelheden in de moedermelk uitgescheiden. Daarom dient fluvoxamine niet gebruikt te worden door moeders die borstvoeding geven.

Vruchtbaarheid

In reproductie toxiciteitsstudies is gebleken dat fluvoxamine de manlijke en vrouwelijke vruchtbaarheid aantast. De veiligheidsmarge voor dit effect werd niet vastgesteld. De relevantie van de bevindingen voor de mens is onbekend (zie rubriek 5.3).

Gegevens uit dieronderzoek hebben aangetoond dat fluvoxamine 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.

Fluvoxamine dient niet te worden gebruikt door patiënten die proberen zwanger te worden, tenzij de klinische toestand van de patiënt behandeling met fluvoxamine noodzakelijk maakt.

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

Tot 150 mg heeft fluvoxamine geen of verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen. Bij gezonde vrijwilligers is geen effect aangetoond op de psychomotorische vaardigheden die nodig zijn bij autorijden en bedienen van machines. Er is echter slaperigheid gemeld gedurende de behandeling met fluvoxamine. Daarom is voorzichtigheid geboden totdat de individuele respons op het geneesmiddel is vastgesteld.

4.8 Bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

De bijwerkingen hieronder zijn in de genoemde frequenties gezien in klinische studies. Deze bijwerkingen hangen vaak samen met de ziekte en zijn niet noodzakelijkerwijs gerelateerd aan het gebruik van fluvoxamine.

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 ($< 1/10.000$) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

| Systeem/orgaan-klasse volgens gegevensbank MedDRA | Vaak | Soms | Zelden | Zeer zelden | Niet bekend |
|---|------|------|--------|-------------|-------------------------|
| Endocriene aandoeningen | | | | | onjuiste antidiuretisch |

| Systeem/orgaan-klasse volgens gegevensbank MedDRA | Vaak | Soms | Zelden | Zeer zelden | Niet bekend |
|---|--|---|----------------------------|-------------|--|
| | | | | | hormoon afscheiding, hyperprolac-tinemie |
| Voedings- en stofwisselingsstoornissen | anorexie | | | | hyponatriëmie, gewichtstoe-name, gewichtsverlies |
| Psychische stoornissen | | hallucinaties, toestand van verwardheid, agressie | manie | | gevallen suïcidale ideevorming (zie rubriek 4.4). |
| Zenuwstelsel-aandoeningen | agitatie, nervositeit, angst, slapeloosheid, slaperigheid, tremor, hoofdpijn, duizeligheid | extrapiramidale stoornis, ataxie | convulsies, | | serotonine syndroom, maligne neuroleptica-syndroom-gelijk verschijnselen, s paresthesie, dysgeusie en SIADH zijn gerapporteerd (zie ook rubriek 4.4); psychomotor rusteloosheid/ acathisie (zie rubriek 4.4) |
| Oog-aandoeningen | | | | | glaucoom, mydriasis |
| Hart-aandoeningen | palpitaties/ tachycardie | | | | |
| Bloedvat-aandoeningen | | (orthostatische) hypotensie | | | bloeding (bijv. maagdarmbloedingen, gynaecologische bloeding, ecchymose purpura |
| Maagdarmstelsel-aandoeningen | buikpijn, obstipatie, diarree, droge mond, dyspepsia, * misselijkheid, * braken | | | | |
| Lever- en gal-aandoeningen | | | abnormale leverfunctie | | |
| Huid- en onderhuid-aandoeningen | hyperdrose, zweten | cutane overgevoeligheds reacties (incl. angioneurotisch | fotosensitiviteits-reactie | | Steven-Johnson syndroom ^{S/} Toxische Epidermale necrolyse ^{S,} |

| Systeem/orgaan-klasse volgens gegevensbank MedDRA | Vaak | Soms | Zelden | Zeer zelden | Niet bekend |
|---|-------------------|-----------------------------------|--------------|-------------|--|
| | | oedeem, huiduitslag, pruritis,) | | | Erythema multiforme [§] . |
| Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen | | arthralgie, myalgie | | | ** botbreuken |
| Nier- en urineweg-aandoeningen | | | | | micturatie aandoening (waaronder urineretentie, urinaire incontinentie, pollakisurie, nocturie en enuresis) |
| Voortplantingsstelsel- en borst-aandoeningen | | abnormale (vertraagde) ejaculatie | galactorrhoe | | anorgasmie, menstruele bloedingen (zoals amenorrhoea, hypomenorrhoea, metrorragie, menoragie) postpartumbloeding *** |
| Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen | asthenie, malaise | | | | Geneesmiddel-ontwenningsverschijnselen waaronder neonatale geneesmiddel-ontwenningsverschijnselen (zie rubriek 4.6). |

* Misselijkheid, soms samen met braken, is de meest frequent voorkomende bijwerking geassocieerd met de behandeling van fluvoxamine. Deze bijwerking neemt meestal af binnen de eerste 2 weken van de behandeling.

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

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

[§] De geschatte frequentie van de in post-marketing surveillance gemelde bijwerkingen; niet gemeld in placebo-gecontroleerde klinische studies.

Gevallen van suïcidale ideevorming en suïcidale gedragingen zijn gerapporteerd tijdens de behandeling met fluvoxamine of snel na het stopzetten van de behandeling (zie rubriek 4.4).

Ontweningsverschijnselen bij het stoppen van fluvoxamine

Bij het stoppen van de behandeling komen vaak ontweningsverschijnselen voor, vooral wanneer het stoppen abrupt gebeurt. Duizeligheid, sensorische stoornissen (waaronder paresthesie, stoornissen van het zicht en gevoelens van elektrische schokken), slaapstoornissen (waaronder slapeloosheid en intense dromen), agitatie en angst, prikkelbaarheid, verwarring, emotionele labiliteit, misselijkheid en/of braken, diarree, zweten, hartkloppingen, hoofdpijn en tremor zijn het vaakst gemeld.

Over het algemeen zijn deze symptomen licht tot matig en zelfbeperkend, maar bij sommige patiënten kunnen ze ernstig zijn en/of lang duren. Het wordt daarom aangeraden om bij het stoppen van de behandeling fluvoxamine geleidelijk af te bouwen (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

Pediatrische patiënten

In één 10 weken durend placebogecontroleerd onderzoek bij kinderen en adolescenten met OCS, werden de volgende bijwerkingen frequent en in een hogere incidentie dan placebo gemeld: slapeloosheid, asthenie, agitatie, hyperkinesie, slaperigheid en dyspepsie. In deze studie zijn agitatie en hypomanie als ernstige bijwerkingen gemeld. Bij kinderen en adolescenten zijn convulsies tijdens het gebruik buiten het kader van klinisch onderzoek gemeld.

Het melden van 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 het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Symptomen

De symptomen zijn onder andere: gastro-intestinale klachten (misselijkheid, braken, diarree), slaperigheid en duizeligheid. Cardiale symptomen (tachycardie, bradycardie, hypotensie), leverfunctiestoornissen, convulsies en coma zijn ook gemeld. Fluvoxamine heeft een grote veiligheidsmarge bij overdosering. Meldingen van dood uitsluitend toegeschreven aan een overdosering met fluvoxamine zijn bijzonder zeldzaam sinds het op de markt is. De hoogste gemelde dosering fluvoxamine die een patiënt ingenomen had, was 12 gram. Deze patiënt herstelde volledig. In sommige gevallen werden ernstigere complicaties waargenomen na opzettelijke overdosering met fluvoxamine in combinatie met andere geneesmiddelen.

Behandeling

Er is geen specifiek antidotum tegen fluvoxamine. In geval van overdosering dient de maag zo snel mogelijk na tabletinname te worden geledigd en dient symptomatische behandeling gegeven te worden. Het herhaaldelijk gebruik van actieve kool, indien nodig gecombineerd met een osmotisch laxans, wordt ook aanbevolen. Het is niet waarschijnlijk dat geforceerde diurese of dialyse een positief effect zal hebben.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep: antidepressiva, selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI)
ATC-code: N06A B08

Werkingsmechanisme

Het werkingsmechanisme van fluvoxamine berust waarschijnlijk op de specifieke serotonineheropnameremming in de hersenneuronen. De interferentie met noradrenerge processen is minimaal. In receptorbindingsstudies is aangetoond dat fluvoxamine nagenoeg geen affiniteit heeft voor alfa-adrenerge, bèta-adrenerge, histaminerge, muscarine, cholinerge, dopaminerge en serotonerge receptoren.

Dosisrespons

Er zijn geen formele klinische studies gedaan om de dosis respons van fluvoxamine te onderzoeken. Klinische ervaring geeft echter aan dat ophogen van de dosering voor sommige patiënten nuttig kan zijn.

In een placebo-gecontroleerde studie met 120 OCS-patiënten tussen de 8 en 17 jaar oud was er een statistisch significante verbetering van de totale populatie te zien ten gunste van fluvoxamine bij 10 weken. Een verdere subgroepanalyse gaf verbetering te zien op de C-YBOCS rating scale bij kinderen terwijl er geen effect te zien was bij pubers. De gemiddelde dosering was respectievelijk 158 mg en 168 mg per dag.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Na orale toediening wordt fluvoxamine volledig opgenomen. Maximale plasmaspiegels worden binnen 3-8 uur na toediening bereikt. Door het "first-pass" metabolisme is de absolute biologische beschikbaarheid 53%. De farmacokinetiek van fluvoxamine wordt niet beïnvloed door gelijktijdige inname van voedsel.

Distributie

In vitro is de plasma-eiwitbinding van fluvoxamine 80%. Het distributievolume in mensen is 25 l/kg.

Biotransformatie

Fluvoxamine wordt voornamelijk gemetaboliseerd in de lever. Hoewel fluvoxamine in vitro vooral wordt afgebroken door het iso-enzym CYP2D6, zijn de plasmaconcentraties van fluvoxamine bij trage metaboliseerders van CYP2D6 niet veel hoger dan die bij snelle metaboliseerders. De gemiddelde plasmahalfwaardetijd is na een enkelvoudige dosis ongeveer 13-15 uur en na meervoudige dosering iets langer (17-22 uur). Bij gelijkblijvende dosering wordt na 10-14 dagen een constante plasmaspiegel bereikt.

Fluvoxamine wordt in de lever, voornamelijk via oxidatieve demethylering, omgezet in ten minste negen metabolieten, die door de nieren worden uitgescheiden. De twee belangrijkste metabolieten vertonen een verwaarloosbare farmacologische activiteit. Van de overige metabolieten is niet te verwachten dat ze farmacologisch actief zijn. Fluvoxamine is een sterke remmer van het CYP1A2 en CYP2C19. CYP2C19. Een matige remming van CYP2C9, CYP2D6 en CYP3A4 werd waargenomen.

Fluvoxamine vertoont een lineaire farmacokinetiek na toediening van een enkelvoudige dosis. De "steady-state" plasmaspiegels zijn hoger dan berekend op grond van de gegevens na enkelvoudige dosering en deze onevenredige toename is meer uitgesproken bij hogere dagelijkse dosering.

Speciale patiëntgroepen

De farmacokinetiek bij gezonde volwassenen, ouderen en patiënten met nierinsufficiëntie is vergelijkbaar. Het metabolisme is verminderd bij patiënten met leverziekte.

"Steady-state" plasmaspiegels van fluvoxamine zijn bij kinderen (6-11 jaar) twee keer zo hoog als bij adolescenten (12-17 jaar). Plasmaspiegels bij adolescenten zijn vergelijkbaar met die bij volwassenen.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Carcinogeniteit en mutageniteit

Er zijn geen aanwijzingen voor carcinogeniteit of mutageniteit door fluvoxamine.

Vruchtbaarheid en reproductie toxiciteit

Vruchtbaarheidsonderzoek bij mannelijke en vrouwelijke dieren heeft verminderd paringsgedrag, een verlaagd aantal spermacellen en een verlaagde fertiliteitsindex en een toegenomen gewicht van de ovaria, aangetoond bij spiegels hoger dan bij blootstelling bij de mens gebleken.

De effecten werden waargenomen bij een blootstelling die meer dan tweemaal hoger is dan de maximale therapeutische dosis. Omdat er geen veiligheidsmarge is tussen blootstelling aan de NOAEL in de reproductiestudies en blootstelling aan de maximale therapeutische dosis, kan een risico voor patiënten niet worden uitgesloten.

Reproductietoxiciteitsstudies bij ratten hebben aangetoond dat fluvoxamine embryotoxisch is (verhoogd embryofotaal overlijden [resorpties], toegenomen foetale oogafwijkingen [gevouwen netvlies], verlaagd gewicht van de foetus en vertraagde botvorming). De effecten op het foetaal gewicht en de botvorming zijn waarschijnlijk secundair aan de toxiciteit voor de moeder (verlaagd lichaamsgewicht van de moeder en gewichtstoename).

Bovendien werd in pre- en postnatale studies een verhoogde incidentie van perinatale mortaliteit van de pup waargenomen.

De veiligheidsmarge voor reproductietoxiciteit is niet bekend.

Fysieke en psychische afhankelijkheid

Het potentieel voor misbruik, tolerantie en fysieke afhankelijkheid is bestudeerd in niet-humane primaten. Geen aanwijzingen voor afhankelijkheid zijn gevonden.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Kern

maïszetmeel,
mannitol (E421),
gepregelatineerd zetmeel,
colloïdaal silicagel (watervrij),
natriumstearylfumaraat,

Coating

macrogol 6000,
talk (E553b),
titaniumdioxide (E 171),
hypromellose (E464).

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

4 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C. Bewaren in de originele verpakking.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

De filmomhulde tabletten zijn verpakt in Aluminium/PVC/PVDC strips met daaromheen een kartonnen doos.

Strip: 10, 20, 30, 50, 60, 90, 100 filmomhulde tabletten

Niet alle genoemde verpakkingsgroottes worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

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

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

Sandoz B.V.
Veluwezoom 22
Almere
Nederland

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

Fluvoxaminemaleaat Sandoz 50, tabletten 50 mg: RVG 20570.
Fluvoxaminemaleaat Sandoz 100, tabletten 100 mg: RVG 20571.

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 8 januari 1998
Datum van laatste verlenging: 21 maart 2010

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubrieken 4,4 en 4,5: 5 januari 2024