

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1 NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Fluoxetine 20 mg, capsules

2 KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke capsule bevat 22,36 mg fluoxetinehydrochloride equivalent aan 20 mg fluoxetine.
Hulpstof met bekend effect: 58 mg lactosemonohydraat per capsule.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3 FARMACEUTISCHE VORM

Harde capsules.
Olijfgroene met FLE 20 gemarkeerde capsules.

4 KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Volwassenen:

Zware depressieve episodes.

Obsessieve-compulsieve stoornis.

Boulimia nervosa: Fluoxetine is geïndiceerd als aanvulling op psychotherapie voor het verminderen van 'vreetbuien' en purgeergedrag.

Kinderen en adolescenten van 8 jaar en ouder:

Matige tot ernstige zware depressieve episode, wanneer de depressie na 4-6 sessies niet reageert op psychologische therapie. Antidepressiva dienen alleen aan een kind of jongere met een matige tot ernstige depressie te worden gegeven in combinatie met psychologische therapie.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Zware depressieve episodes

Volwassenen en oudere mensen: De aanbevolen dagelijkse dosis is 20 mg. De dosering dient binnen 3 tot 4 weken na aanvang van de behandeling te worden bekeken en, indien nodig, aangepast en daarna wanneer men van mening is dat het klinisch geschikt is. Hoewel er bij sommige patiënten met onvoldoende respons bij 20 mg bij hogere doses een verhoogde kans is op bijwerkingen, kan de dosis geleidelijk worden verhoogd tot maximaal 60 mg (zie rubriek 5.1). Aanpassingen van de dosering dienen zorgvuldig op individuele basis voor de patiënt gedaan te worden, om de patiënten op de laagste werkzame dosis te houden.

Patiënten met depressie dienen gedurende een voldoende periode van ten minste 6 maanden te worden behandeld om zeker te stellen dat zij vrij zijn van symptomen.

Obsessieve-compulsieve stoornis (OCS)

Volwassenen en ouderen: De aanbevolen dagelijkse dosis is 20 mg. Hoewel er bij sommige patiënten bij een hogere dosis een verhoogde kans bestaat op bijwerkingen, kan de dosis, wanneer er na twee weken onvoldoende respons is op 20 mg, geleidelijk worden verhoogd tot maximaal 60 mg.

Wanneer binnen 10 weken geen verbetering wordt opgemerkt, dient behandeling met fluoxetine opnieuw overwogen te worden. Bij een goede therapeutische respons mag de behandeling worden vervolgd in een aan de persoon aangepaste dosering. Hoewel er geen systematische onderzoeken zijn die de vraag beantwoorden hoe lang men kan doorgaan met de behandeling met fluoxetine, is OCS een chronische aandoening en is het redelijk te overwegen na 10 weken door te gaan bij patiënten die goed reageren. Aanpassingen van de dosering dienen zorgvuldig, op individuele basis voor de patiënt gedaan te worden, om de patiënt op de laagste werkzame dosis te houden.

De noodzaak van behandeling dient periodiek opnieuw beoordeeld te worden. Sommige artsen zijn voorstander van gelijktijdige gedragspsychotherapie bij patiënten die het goed hebben gedaan op farmacotherapie.

Langdurige werkzaamheid (meer dan 24 weken) is niet aangetoond bij OCS.

Boulimia nervosa

Volwassenen en ouderen: De aanbevolen dosis is 60 mg/dag. Langdurige werkzaamheid (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.

Fluoxetine kan als enkele of verdeelde dosis tijdens of tussen de maaltijden in worden toegediend. Na het stoppen met de dosering blijven werkzame geneesmiddelsubstanties nog weken in het lichaam aanwezig. Hiermee dient men rekening te houden bij het starten of stoppen van de behandeling.

Pediatrische patiënten - Kinderen en adolescenten van 8 jaar en ouder (matige tot ernstige zware depressieve episode):

Behandeling dient geïnitieerd en gemonitord te worden onder toezicht van een specialist. De aanvangsdosis is 10 mg per dag. Aanpassingen van de dosis dienen zorgvuldig, op individuele basis, te worden gedaan om de patiënt op de laagste werkzame dosis te houden.

Na één tot twee weken kan de dosis worden verhoogd tot 20 mg per dag. Klinische ervaring in een trial met dagelijkse doses van meer dan 20 mg is minimaal. Er zijn slechts beperkte gegevens over de behandeling na meer dan 9 weken.

Kinderen met een laag gewicht: In verband met hogere plasmaspiegels bij kinderen met een laag gewicht, kan het therapeutische effect worden bereikt met lagere doses (zie rubriek 5.2).

Pediatrische patiënten die op behandeling reageren, dienen de noodzaak van verdere behandeling na 6 maanden opnieuw te worden bekeken. Wanneer er binnen 9 weken geen klinische baat wordt behaald, dient de behandeling opnieuw te worden overwogen.

Oudere patiënten:

Men dient voorzichtig te zijn met het verhogen van de dosis en de maximale dagelijkse dosis mag over het algemeen niet hoger zijn dan 40 mg. De maximaal aanbevolen dosis is 60 mg/dag.

Leverfunctiestoornis

Voor patiënten met leverfunctiestoornis (zie rubriek 5.2) of voor patiënten bij wie gelijktijdige medicatie mogelijk interactie met fluoxetine kan veroorzaken (zie rubriek 4.5) dient een lagere of minder frequente dosis (bijv. 20 mg om de andere dag) te worden overwogen.

Ontwenningssverschijnselen opgemerkt bij het stoppen met fluoxetine:

Abrupt stoppen dient te worden vermeden. Bij het stoppen van de behandeling met fluoxetine dient de dosis gedurende een periode van ten minste één tot twee weken geleidelijk te worden afgebouwd om het risico van onthoudingsreacties te verminderen (zie rubriek 4.4 en rubriek 4.8). Wanneer zich na een verlaging van de dosis of bij stoppen van de behandeling ondraaglijke symptomen voordoen, kan

het hervatten van de eerder voorgeschreven dosis worden overwogen. Vervolgens kan de arts het verlagen van de dosis voortzetten, maar in een geleidelijker tempo.

Wijze van toediening

Voor orale toediening.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen. Fluoxetine is gecontra-indiceerd in combinatie met irreversibele, niet-selectieve monoaminoxidaseremmers (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 - Kinderen en adolescenten onder de leeftijd van 18 jaar

Fluoxetine dient niet te worden gebruikt bij het behandelen van kinderen en adolescenten onder de leeftijd van 18 jaar. Suicide-gerelateerd gedrag (poging tot suicide en gedachten over suicide) en vijandigheid (voornamelijk agressie, tegendraads gedrag en boosheid) werden in klinische trials vaker opgemerkt onder kinderen en adolescenten die werden behandeld met antidepressiva dan onder de met placebo behandelde patiënten. Fluoxetine dienen alleen te worden gebruikt bij kinderen en adolescenten van 8 tot 18 jaar voor het behandelen van matige tot ernstige zware depressieve episodes en ze dienen niet bij andere indicaties te worden gebruikt. Indien op basis van klinische behoeften desondanks een beslissing tot behandeling wordt genomen, dient de patiënt zorgvuldig te worden gemonitord op het verschijnen van suicidale symptomen. Bovendien zijn er slechts beperkte aanwijzingen beschikbaar met betrekking tot effecten op veiligheid bij kinderen en adolescenten op de lange termijn, inclusief effecten op groei, seksuele maturatie en cognitieve, emotionele en gedragsontwikkelingen (zie rubriek 5.3).

In een 19 weken durende klinische trial werd verminderde groei in de lengte en gewichtstoename opgemerkt 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 een normale volwassen lengte. De mogelijkheid van een vertraging in puberteit kan niet worden uitgesloten (zie rubriek 5.3 en 4.8). Groei en puberteitsontwikkeling (lengte, gewicht en TANNER-stadia) dienen daarom te worden gemonitord tijdens en na behandeling met fluoxetine. Wanneer een van beide is vertraagd, dient verwijzing naar een kinderarts te worden overwogen.

Tijdens pediatrie trials werden manie en hypomanie vaak gerapporteerd (zie rubriek 4.8). Daarom wordt regelmatig monitoren voor het optreden van manie/hypomanie aanbevolen. Men dient te stoppen met fluoxetine bij een patiënt die een manische fase ingaat.

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

Huiduitslag en allergische reacties

Huiduitslag, anafylactoïde gebeurtenissen en progressieve systemische gebeurtenissen, soms ernstig (waarbij de huid, nier, lever of long is betrokken), zijn gerapporteerd. Behandeling met fluoxetine dient te worden gestopt wanneer huiduitslag of andere allergische verschijnselen optreden waarvoor een alternatieve etiologie niet geïdentificeerd kan worden.

Convulsies

Convulsies zijn een mogelijk risico bij gebruik van antidepressiva. Daarom dient men, net als met andere antidepressiva, voorzichtig te zijn met het introduceren van fluoxetine bij patiënten die een voorgeschiedenis hebben van convulsies. De behandeling dient te worden gestopt bij elke patiënt die convulsies ontwikkelt of bij een toename van de convulsiefrequentie. Fluoxetine dient te worden

vermeden bij patiënten met onstabiele convulsieve stoornissen/epilepsie en patiënten met gecontroleerde epilepsie dienen zorgvuldig te worden gemonitord (zie rubriek 4.5).

Elektroconvulsietherapie (ECT)

In zeldzame gevallen is melding gemaakt van langdurige aanvallen bij patiënten op fluoxetine die ECT-behandeling ontvingen; men dient daarom voorzichtig te zijn.

Manie

Men dient voorzichtig te zijn met het gebruik van antidepressiva bij patiënten met een voorgeschiedenis van manie/hypomanie. Zoals met alle antidepressiva, dient men te stoppen met fluoxetine bij een patiënt die een manische fase ingaat.

Lever-/nierfunctie

Fluoxetine wordt uitgebreid gemetaboliseerd door de lever en uitgescheiden door de nieren. Een lagere dosis, bijv. dosering om de andere dag, wordt aanbevolen bij patiënten met significante leverdisfunctie. Wanneer gedurende 2 maanden 20 mg/dag fluoxetine werd gegeven, vertoonden patiënten met ernstig nierfalen (GFS <10 ml/min) die dialyse nodig hebben geen verschil in plasmaspiegels van fluoxetine of norfluoxetine in vergelijking met controles met normale nierfunctie.

Tamoxifen

Fluoxetine, een krachtige remmer van CYP2D6, kan tot verlaagde concentraties van endoxifen leiden, één van de belangrijkste actieve metabolieten van tamoxifen. Daarom dient fluoxetine, waar mogelijk, vermeden te worden tijdens behandeling met tamoxifen (zie rubriek 4.5).

Cardiovasculaire effecten

Er zijn gevallen van een verlengde QT-tijd en ventriculaire aritmie, waaronder torsades de pointes, gemeld na het in de handel brengen (zie rubriek 4.5, 4.8 en 4.9). Fluoxetine dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met aandoeningen als congenitaal verlengd QT-syndroom, een familiale voorgeschiedenis van verlengde QT-tijd of andere klinische aandoeningen die predisponerend zijn voor aritmie (bijv. hypokaliëmie, hypomagnesiëmie, bradycardie, acuut myocardinfarct of ongecompenseerd hartfalen) of een verhoogde blootstelling aan fluoxetine (bijv. leverfunctiestoornis) of bij gelijktijdig gebruik met geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze QT-verlenging en/of torsade de pointes induceren (zie rubriek 4.5).

Wanneer patiënten met een stabiele hartziekte behandeld worden, moet een ECG-controleonderzoek overwogen worden alvorens met de behandeling wordt gestart.

Indien tijdens de behandeling met fluoxetine verschijnselen van hartritmestoornissen optreden, moet de behandeling worden stopgezet en een ECG worden uitgevoerd.

Gewichtsverlies

Gewichtsverlies kan optreden bij patiënten die fluoxetine gebruiken maar het is gewoonlijk proportioneel ten opzichte van lichaamsgewicht op basislijn.

Diabetes

Bij patiënten met diabetes kan behandeling met een SSRI de glykemische controle veranderen. Tijdens de behandeling met fluoxetine heeft zich hypoglykemie voorgedaan en na het stoppen heeft zich hyperglykemie ontwikkeld. De dosering van insuline en/of orale hypoglycaemica moet mogelijk worden aangepast.

Suicide/suïcidale gedachten of klinische verergering

Depressie wordt in verband gebracht met een verhoogd risico van suïcidale gedachten, zelfverwonding en suicide (suicide-gerelateerde gebeurtenissen). Dit risico houdt aan tot een significante remissie optreedt. Daar een verbetering mogelijk niet gedurende de eerste paar of meer weken van de behandeling optreedt, dienen patiënten tot een dergelijke verbetering optreedt nauwlettend gemonitord te worden. Het is een algemene klinische ervaring dat het risico van suicide in de beginfase van het herstel kan toenemen.

Andere psychiatrische aandoeningen waarvoor fluoxetine wordt voorgeschreven kunnen ook in verband worden gebracht met een verhoogd risico van suïcide-gerelateerde gebeurtenissen. Daarnaast kunnen deze aandoeningen co-morbide zijn met ernstige depressieve stoornis. Dezelfde voorzorgen die worden genomen bij het behandelen van patiënten met ernstige depressieve stoornis dienen daarom getroffen te worden bij het behandelen van patiënten met andere psychiatrische stoornissen. Van patiënten met een voorgeschiedenis van suïcide-gerelateerde gebeurtenissen of patiënten die een significante mate van suïcidale ideatie vertonen voorafgaand aan de aanvang van de behandeling is bekend dat zij een groter risico lopen op suïcidale gedachten of suïcidepogingen en dienen zorgvuldig gemonitord te worden tijdens de behandeling. Een meta-analyse van placebo-gecontroleerde klinische trials met antidepressiva bij volwassen patiënten met psychiatrische stoornissen vertoonde een verhoogd risico op suïcidaal gedrag met antidepressiva in vergelijking met placebo bij patiënten jonger dan 25 jaar.

Nauwlettende supervisie van patiënten en met name patiënten met een hoog risico dient samen te gaan met behandeling met geneesmiddelen, vooral in de beginfase van de behandeling en na dosisveranderingen. Patiënten (en zorgverleners van patiënten) dienen gewaarschuwd te worden voor de noodzaak van monitoren op ongeacht welke klinische verergering, suïcidaal gedrag of suïcide-gedachten en ongewone veranderingen in gedrag en dienen onmiddellijk medisch advies in te winnen wanneer deze symptomen zich voordoen.

Acathisie/psychomotorische rusteloosheid

Het gebruik van fluoxetine is in verband gebracht met de ontwikkeling van acathisie, gekenmerkt door een subjectief onaangename of verontrustende rusteloosheid en de behoefte te bewegen vaak vergezeld van een onvermogen stil te zitten of te staan. Dit doet zich meestal in de eerste paar weken van de behandeling voor. Bij patiënten die deze symptomen ontwikkelen, kan het verhogen van de dosis schadelijk zijn.

Ontwenningsverschijnselen opgemerkt bij het stoppen met de behandeling met SSRI's

Ontwenningsverschijnselen komen vaak voor na het stoppen met de behandeling, met name wanneer abrupt is gestopt (zie rubriek 4.8). In klinische trials deden zich bij ongeveer 60% van patiënten in zowel de fluoxetine- als placebogroepen bijwerkingen voor bij stoppen met de behandeling. Van deze bijwerkingen waren 17% in de fluoxetinegroep en 12% in de placebogroep ernstig van aard. Het risico van ontwenningverschijnselen kan afhankelijk zijn van een aantal factoren inclusief de duur en dosis van de behandeling en de snelheid van dosisverlaging. Duizeligheid, sensorische stoornissen (inclusief paresthesie), slaapstoornissen (inclusief insomnia en intense dromen), asthenie, agitatie of angst, misselijkheid en/of braken, tremor en hoofdpijn zijn de meest gerapporteerde reacties. Over het algemeen zijn deze symptomen mild tot matig, bij sommige patiënten kunnen zij echter ernstig in intensiteit zijn. Zij doen zich gewoonlijk binnen de eerste paar dagen na het stoppen van de behandeling voor. Over het algemeen zijn deze symptomen zelfbeperkend en verdwijnen ze gewoonlijk binnen 2 weken, hoewel zij bij sommige personen langdurig zijn (2-3 maanden of langer). Daarom wordt geadviseerd om, wanneer de behandeling wordt beëindigd, fluoxetine geleidelijk te verlagen gedurende een periode van ten minste één tot twee weken, in overeenstemming met de behoeften van de patiënt (zie "*Ontwenningverschijnselen opgemerkt bij het stoppen met fluoxetine*", rubriek 4.2).

Hemorragie

Er zijn meldingen geweest van cutane bloedingafwijkingen, zoals ecchymose en purpura, met SSRI's. Ecchymose is gerapporteerd als een zeldzame gebeurtenis tijdens behandeling met fluoxetine. Andere hemorragische manifestaties (bijv. gynaecologische hemorragieën, gastro-intestinale bloedingen en andere cutane of slijmvliesbloedingen) zijn zelden gerapporteerd. Men dient voorzichtig te zijn bij patiënten die SSRI's gebruiken, vooral bij gelijktijdig gebruik met orale anticoagulantia, geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze de bloedplaatjesfunctie beïnvloeden (bijv. atypische antipsychotica zoals clozapine, fenothiazinen, de meeste TCA's, aspirine, NSAID's) of andere geneesmiddelen die het risico van bloeding kunnen verhogen, evenals bij patiënten met een voorgeschiedenis van bloedingstoornissen (zie rubriek 4.5).

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

Mydriasis

Er zijn meldingen van mydriasis geweest bij het gebruik van fluoxetine. Daarom is voorzichtigheid geboden wanneer fluoxetine wordt voorgeschreven aan patiënten met een verhoogde oogboldruk of bij patiënten met een risico op acuut nauwehoekglaucoom.

Serotoninesyndroom of neuroleptisch syndroom-achtige gebeurtenissen

In zeldzame gevallen zijn de ontwikkeling van serotoninesyndroom of van maligne antipsychoticasyndroom-achtige gebeurtenissen gemeld in verband met de behandeling met fluoxetine, vooral wanneer het werd gegeven in combinatie met andere serotonergica (onder andere L-tryptofaan en buprenorfine) en/of neuroleptica (zie rubriek 4.5). Daar deze syndromen kunnen resulteren in mogelijk levensbedreigende omstandigheden, dient de behandeling met fluoxetine gestopt te worden wanneer dergelijke gebeurtenissen (gekenmerkt door clusters van symptomen, zoals hyperthermie, rigiditeit, myoklonie, autonome instabiliteit met mogelijk snelle schommelingen in de vitale functies, veranderingen in de mentale toestand waaronder verwardheid, prikkelbaarheid, extreme agitatie die zich verder ontwikkelt tot delirium en coma) zich voordoen en dient ondersteunende symptomatische behandeling gestart te worden.

Irreversibele, niet-selectieve monoamino-oxidaseremmers (bijv. iproniazide)

Er zijn een aantal gevallen van ernstige en soms fatale reacties gemeld bij patiënten die een SSRI ontvingen in combinatie met een irreversibele, niet-selectieve monoamino-oxidaseremmer (MAOI). Deze gevallen vertoonden kenmerken die lijken op serotoninesyndroom (dat verward kan worden met (of gediagnosticeerd kan worden als) neuroleptisch maligne syndroom). Patiënten die dergelijke reacties ondervinden, kunnen baat hebben bij cyproheptadine of dantroleen. Symptomen van een geneesmiddelinteractie met een MAOI zijn onder meer: hyperthermie, rigiditeit, myoklonie, autonome instabiliteit met mogelijk snelle schommelingen van de vitale functies, veranderingen in de mentale toestand waaronder verwardheid, prikkelbaarheid en extreme agitatie die zich verder ontwikkelt tot delirium en coma.

Daarom is fluoxetine gecontra-indiceerd in combinatie met een irreversibele, niet-selectieve MAOI (zie rubriek 4.3). Omwille van het twee-weken-durende effect van dit laatste mag de behandeling met fluoxetine pas 2 weken na stopzetting van een irreversibele, niet-selectieve MAOI worden opgestart. Om dezelfde reden dienen er na het stoppen van de behandeling met fluoxetine minstens 5 weken te verstrijken alvorens kan worden gestart met een irreversibele, niet-selectieve MAOI.

Seksuele disfunctie

Selectieve serotonine heropnameremmers (SSRI'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.

Dit geneesmiddel bevat lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke problemen zoals galactose-intolerantie, de Lapp-lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Halfwaardetijd: Men dient rekening te houden met de lange eliminatiehalfwaardetijden van zowel fluoxetine als norfluoxetine (zie rubriek 5.2) wanneer farmacodynamische of farmacokinetische geneesmiddelinteracties worden overwogen (bijv. bij het overschakelen van fluoxetine op andere antidepressiva).

Gecontra-indiceerde combinaties

Irreversibele, niet-selectieve monoamino-oxidaseremmers (bijv. iproniazide): Er zijn een aantal gevallen van ernstige en soms fatale reacties gemeld bij patiënten die een SSRI ontvingen in combinatie met een irreversibele, niet-selectieve monoamino-oxidaseremmer (MAOI).

Deze gevallen vertoonden kenmerken die lijken op serotoninesyndroom (dat verward kan worden met (of gediagnosticeerd kan worden als) neuroleptisch maligne syndroom). Patiënten die dergelijke reacties ondervinden, kunnen baat hebben bij cyproheptadine of dantroleen. Symptomen van een geneesmiddelinteractie met een MAOI zijn onder meer: hyperthermie, rigiditeit, myoklonie, autonome instabiliteit met mogelijk snelle schommelingen van de vitale functies, veranderingen in de mentale toestand waaronder verwardheid, prikkelbaarheid en extreme agitatie die zich verder ontwikkelt tot delirium en coma.

Daarom is fluoxetine gecontra-indiceerd in combinatie met een irreversibele, niet-selectieve MAOI (zie rubriek 4.3). Omwille van het twee-weken-durende effect van dit laatste mag de behandeling met fluoxetine pas 2 weken na stopzetting van een irreversibele, niet-selectieve MAOI worden opgestart. Om dezelfde reden dienen er na het stoppen van de behandeling met fluoxetine minstens 5 weken te verstrijken alvorens kan worden gestart met een irreversibele, niet-selectieve MAOI.

Metoprolol gebruikt bij hartfalen: het risico op bijwerkingen van metoprolol, waaronder excessieve bradycardie, kan toenemen doordat fluoxetine het metabolisme van metoprolol remt (zie rubriek 4.3).

Combinaties die worden ontraden

Tamoxifen: In de literatuur is een farmacokinetische interactie tussen CYP2D6-remmers en tamoxifen gemeld, met een daling van de plasmaconcentratie van één van de meer actieve vormen van tamoxifen, met name endoxifen, met 65-75%. In een aantal studies is een verminderde werkzaamheid van tamoxifen gemeld bij gelijktijdig gebruik van een aantal SSRI-antidepressiva. Omdat een verminderd effect van tamoxifen niet kan worden uitgesloten, dient gelijktijdige toediening met krachtige CYP2D6-remmers (waaronder fluoxetine), waar mogelijk, vermeden te worden (zie rubriek 4.4).

Alcohol: Bij formele tests werden de bloedalcoholspiegels niet verhoogd of de effecten van alcohol niet versterkt door fluoxetine. De combinatie van de SSRI-behandeling en alcohol wordt echter afgeraden.

MAOI-A, waaronder linezolid en methylthioniumchloride (methyleenblauw): Risico op serotoninesyndroom, waaronder diarree, tachycardie, zweten, tremor, verwardheid of coma. Als gelijktijdig gebruik van deze werkzame stoffen met fluoxetine niet vermeden kan worden, moet strikte klinische controle worden uitgevoerd en moeten de gelijktijdig toegediende middelen aan de lagere aanbevolen doseringen worden ingesteld (zie rubriek 4.4).

Mequitazine: het risico op bijwerkingen van mequitazine (zoals verlengde QT-tijd) kan toenemen doordat het metabolisme ervan wordt geremd door fluoxetine.

Combinaties die voorzichtigheid vereisen

Fenytine: Veranderingen in bloedspiegels zijn opgemerkt in combinatie met fluoxetine. In sommige gevallen hebben zich toxiciteitsmanifestaties voorgedaan. Men dient het gebruik van conservatieve titratieschema's van het gelijktijdig gebruikte geneesmiddel te overwegen en de klinische status te observeren.

Serotonerge geneesmiddelen (lithium, tramadol, triptanen, tryptofaan, buprenorfine, selegiline (MAOI-B), sint-janskruid (hypericum perforatum)): Er zijn meldingen geweest van mild serotoninesyndroom bij het geven van SSRI's met geneesmiddelen die ook een serotonerg effect hebben. Daarom dient men voorzichtig te zijn bij gelijktijdig gebruik van fluoxetine met deze geneesmiddelen, met nauwkeuriger en frequentere klinische controle (zie rubriek 4.4).

Verlengde QT-tijd: Er zijn geen farmacokinetische en farmacodynamische studies verricht tussen fluoxetine en andere geneesmiddelen die de QT-tijd verlengen. Een additief effect van fluoxetine en deze geneesmiddelen kan niet worden uitgesloten. Daarom moet gelijktijdige toediening van fluoxetine met geneesmiddelen die de QT-tijd verlengen, zoals antiaritmica van klasse IA en klasse III, antipsychotica (bijv. fenothiazinederivaten, pimozide, haloperidol), tricyclische antidepressiva, bepaalde antimicrobiële middelen (bijv. sparfloxacine, moxifloxacine, erytromycine IV, pentamidine),

behandeling tegen malaria, in het bijzonder halofantrine, bepaalde antihistaminica (astemizol, mizolastine) met voorzichtigheid worden gebruikt (zie rubriek 4.4, 4.8 en 4.9).

Geneesmiddelen die de hemostase beïnvloeden (orale anticoagulantia, ongeacht hun mechanisme, aggregatieremmers waaronder aspirine en NSAID's): risico op toegenomen bloeding. Bij orale anticoagulantia moet klinische controle en frequentere INR-controle worden toegepast. Een dosisaanpassing tijdens de behandeling met fluoxetine en na stopzetting van de behandeling kan aangewezen zijn (zie rubriek 4.4 en 4.8).

Cyproheptadine: Er zijn individuele gevallen gemeld van een verminderde antidepressieve werking van fluoxetine bij gebruik in combinatie met cyproheptadine.

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

Geneesmiddelen die de epileptogene drempel verlagen: Insulten zijn een bijwerking van fluoxetine. Gebruik in combinatie met andere middelen die de insuldrempel kunnen verlagen (bijvoorbeeld TCA's, andere SSRI's, fenothiazines, butyrofenoenen, mefloquine, chloroquine, bupropion, tramadol), kan tot een verhoogd risico leiden.

Andere geneesmiddelen die door CYP2D6 gemetaboliseerd worden: Fluoxetine is een sterke remmer van het CYP2D6-enzym. Daarom kan gelijktijdige behandeling met geneesmiddelen die ook door dit enzymstelsel gemetaboliseerd worden tot geneesmiddelinteracties leiden, met name geneesmiddelen met een smal therapeutisch bereik (zoals flecaïnide, propafenon en nebivolol) en geneesmiddelen die getitreerd worden, maar ook met atomoxetine, carbamazepine, tricyclische antidepressiva en risperidon. Deze geneesmiddelen moeten aan de laagste doseringen binnen het dosisbereik worden ingesteld of aangepast. Dit kan ook van toepassing zijn wanneer fluoxetine in de voorafgaande 5 weken is ingenomen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Enkele epidemiologische onderzoeken wijzen op een verhoogd risico op cardiovasculaire defecten in samenhang met het gebruik van fluoxetine tijdens het eerste trimester. Het mechanisme is onbekend. In het algemeen blijkt uit de gegevens dat het risico op het krijgen van een kind met een cardiovasculair defect na blootstelling van de moeder aan fluoxetine ongeveer 2/100 bedraagt in vergelijking met een verwacht percentage voor dergelijke defecten in de algemene populatie van ongeveer 1/100.

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

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). Als fluoxetine kan worden gebruikt tijdens de zwangerschap, dient men bovendien voorzichtig te zijn, vooral tijdens de late zwangerschap of vlak voor het begin van de bevalling, daar een aantal andere effecten zijn gemeld bij neonaten: prikkelbaarheid, tremor, hypotonie, aanhoudend huilen, problemen met zuigen of bij het slapen. Deze symptomen kunnen wijzen op serotonerge effecten of een ontwenningssyndroom. Het tijdstip waarop ze optreden en de duur van deze symptomen kunnen verband houden met de lange halfwaardetijd van fluoxetine (4-6 dagen) en van de actieve metaboliet ervan, norfluoxetine (4-16 dagen).

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

Borstvoeding

Het is bekend dat fluoxetine en zijn metaboliet, norfluoxetine, worden uitgescheiden in de moedermelk. Er zijn bijwerkingen gemeld bij baby's die borstvoeding kregen. Wanneer men de behandeling met fluoxetine noodzakelijk vindt, dient men te overwegen te stoppen met het geven van borstvoeding; wanneer men echter doorgaat met het geven van borstvoeding, dient de laagst mogelijke effectieve dosis te worden voorgeschreven.

Vruchtbaarheid

Gegevens uit dieronderzoek hebben aangetoond dat fluoxetine van invloed kan zijn op de kwaliteit van het sperma (zie rubriek 5.3). Uit meldingen bij de mens is gebleken dat bij sommige SSRI's het effect op de kwaliteit van het sperma reversibel is. Er is tot nu toe geen effect op de vruchtbaarheid bij de mens waargenomen.

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

Fluoxetine heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Hoewel van fluoxetine is aangetoond dat het geen invloed heeft op de psychomotorische prestatie van gezonde vrijwilligers, kan elk psychoactief geneesmiddel het beoordelingsvermogen of vaardigheden beïnvloeden. Men dient patiënten te adviseren het besturen van een auto of bedienen van gevaarlijke machines te vermijden tot zij redelijk zeker zijn dat hun prestatie niet wordt beïnvloed.

4.8 Bijwerkingen

a) Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De vaakst gemelde bijwerkingen bij patiënten die met fluoxetine werden behandeld, waren hoofdpijn, nausea, insomnie, vermoeidheid en diarree. Bijwerkingen kunnen bij voortgezette behandeling in intensiteit en frequentie afnemen en leiden over het algemeen niet tot stopzetting van de behandeling.

b) Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

Onderstaande tabel geeft de bijwerkingen weer die met de behandeling van fluoxetine zijn waargenomen bij volwassenen en pediatrische patiënten. Sommige van deze bijwerkingen komen ook voor bij andere SSRI's.

De volgende frequenties zijn berekend op basis van klinische studies bij volwassenen (n=9297) en op basis van spontane meldingen.

Geschatte frequentie: Zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Niet bekend
<i>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</i>				
			Trombocytopenie Neutropenie Leukopenie	
<i>Immuunsysteemaandoeningen</i>				
			Anafylactische reactie Serumziekte	
<i>Endocriene aandoeningen</i>				

			Syndroom van onjuiste antidiuretische hormoonafscheiding	
<i>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</i>				
	Verminderde eetlust ¹		Hyponatriëmie	
<i>Psychische stoornissen</i>				
Insomnia ²	Angst Zenuwachtigheid Rusteloosheid Spanning Verminderd libido ³ Slaapstoornis Abnormale dromen ⁴	Depersonalisatie Verheven gemoedstoestand Euforische gemoedstoestand Abnormaal denken Abnormaal orgasme ⁵ Bruxisme Suïcidale gedachten en gedrag ⁶	Hypomanie Manie Hallucinaties Agitatie Paniekaanvallen Verwardheid Dysfemie Agressie	
<i>Zenuwstelselaandoeningen</i>				
Hoofdpijn	Aandachtsstoornis Duizeligheid Dysgeusie Lethargie Slaperigheid ⁷ Tremor	Psychomotorische hyperactiviteit Dyskinesie Ataxie Evenwichtsstoornis Myoklonie Geheugenstoornis	Convulsie Acathisie Buccoglossaal syndroom Serotoninesyndroom	
<i>Oogaandoeningen</i>				
	Wazig zien	Mydriasis		
<i>Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen</i>				
		Tinnitus		
<i>Hartaandoeningen</i>				
	Hartkloppingen QT-Verlengde in het electrocardiogram (QTcF ≥ 450 msec) ⁸		Ventriculaire aritmie, waaronder torsades de pointes	
<i>Bloedvataandoeningen</i>				
	Overmatig blozen ⁹	Hypotensie	Vasculitis Vasodilatatie	
<i>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</i>				
	Geeuwen	Dyspneu Epistaxis	Faryngitis Pulmonale gebeurtenissen (ontstekingsprocessen van variërende histopathologie)	

			en/of fibrose) ¹⁰	
<i>Maagdarmsstelselaandoeningen</i>				
Diarree Nausea	Braken Dyspepsie Droge mond	Dysfagie Maag- darmbloeding ¹¹	Slokdarmpijn	
<i>Lever- en galaandoeningen</i>				
			Idiosyncratische hepatitis	
<i>Huid- en onderhuidaandoeningen</i>				
	Rash ¹² Urticaria Pruritus Hyperhidrose	Alopecie Verhoogde neiging tot blauwe plekken Koud zweet	Angio-oedeem Ecchymose Fotosensibiliteits- reactie Purpura Erythema multiforme Syndroom van Stevens-Johnson Toxische epidermale necrolyse (syndroom van Lyell)	
<i>Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen</i>				
	Artralgie	Spiertrekkingen	Myalgie	
<i>Nier- en urinewegaandoeningen</i>				
	Frequent urineren ¹³	Dysurie	Urineretentie Mictiestoornis	
<i>Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen</i>				
	Gynaecologische bloeding ¹⁴ Erectiestoornis Ejaculatio ¹⁵	Seksuele disfunctie	Galactorroe Hyperprolactinem ie Priapisme	Postpartumbloedi ng ¹⁶
<i>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</i>				
Vermoeidheid ¹⁷	Gevoel van beven Koude rillingen	Malaise Abnormaal gevoel Koudegevoel Warmtegevoel	Slijmvliesbloedin g	
<i>Onderzoeken</i>				
	Gewichtsverlies	Verhoogde transaminasen Verhoogde gamma-glutamyl- transferase		

¹ Waaronder anorexie

² Waaronder vroeg in de ochtend ontwaken, initiële insomnie, midden-insomnie

³ Waaronder verlies van libido

⁴ Waaronder nachtmerries

⁵ Waaronder anorgasmie

⁶ Waaronder voltooide suïcide, suïcidale depressie, intentionele zelfbeschadiging, zelfbeschadigende ideatie, suïcidaal gedrag, suïcidale ideatie, suïcidepoging, morbide gedachten, zelfbeschadigend gedrag. Deze symptomen kunnen veroorzaakt worden door een onderliggende ziekte

⁷ Waaronder hypersomnie, sedatie

⁸ Gebaseerd op ECG – waarnemingen in klinische onderzoeken

⁹ Waaronder opvliegers

¹⁰ Waaronder atelectase, interstitiële longziekte, pneumonitis

¹¹ Waaronder meest frequent bloeding van het tandvlees, hematemes, hematochezie, rectale bloeding, hemorragische diarree, melaena en maagzweerbloeding

¹² Waaronder erytheem, exfoliatieve rash, warmte-uitslag, rash, erythemateuze rash, folliculaire rash, gegeneraliseerde rash, maculaire rash, maculo-papuleuze rash, morbilliforme rash, papuleuze rash, pruritische rash, vesiculaire rash, umbilicale erythemateuze rash

¹³ Waaronder pollakisurie

¹⁴ Waaronder cervicale bloeding, uteriene disfunctie, uteriene bloeding, genitale bloeding, menometrorragie, menorrhagie, metrorragie, polymenorrhoe, postmenopauzale bloeding, uteriene bloeding, vaginale bloeding

¹⁵ Waaronder ejaculatiefalen, ejaculatiedisfunctie, premature ejaculatie, vertraagde ejaculatie, retrograde ejaculatie

¹⁶ Dit voorval is gemeld voor de therapeutische groep van SSRI's/SNRI's (zie rubriek 4.4, 4.6)

¹⁷ Waaronder asthenie

c) Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Suicide/Suïcidale ideatie of klinische verergering: Gevallen van suïcidale ideatie en suïcidale gedragingen zijn gemeld tijdens behandeling met fluoxetine of kort na het stoppen met de behandeling (zie rubriek 4.4).

Hyponatriëmie: Hyponatriëmie (inclusief serumnatrium lager dan 110 mmol/l) is zelden gerapporteerd en scheen reversibel te zijn wanneer gestopt werd met fluoxetine. Sommige gevallen waren mogelijk het gevolg van het syndroom van onjuiste antidiuretische hormoonafscheiding. De meerderheid van de rapporten werd in verband gebracht met oudere patiënten en patiënten die diuretica namen of op andere wijze volume-verminderd werden.

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

Ontwenningssverschijnselen opgemerkt bij het stoppen met behandelingen met fluoxetine: Stoppen met fluoxetine leidt vaak tot ontwenningssverschijnselen. Duizeligheid, sensorische stoornissen (inclusief paresthesie), slaapstoornissen (inclusief insomnia en intense dromen), asthenie, agitatie of angst, misselijkheid en/of braken, tremor en hoofdpijn zijn de meest gerapporteerde reacties. Deze gebeurtenissen zijn over het algemeen mild tot matig en zijn zelfbeperkend, bij sommige patiënten kunnen zij echter ernstig en/of langdurig zijn (zie rubriek 4.4). Het is daarom raadzaam dat wanneer behandeling met fluoxetine niet meer nodig is, geleidelijke beëindiging door middel van dosisafbouw dient te worden uitgevoerd (zie rubriek 4.2 en rubriek 4.4).

d) Pediatriche patiënten (zie rubriek 4.4 en 5.1)

Hieronder worden de bijwerkingen beschreven die specifiek of met een andere frequentie bij deze populatie zijn waargenomen. De frequenties voor deze bijwerkingen zijn gebaseerd op blootstelling tijdens pediatriche klinische studies (n=610).

De veiligheid van fluoxetine is niet systematisch beoordeeld op chronische behandelingen van meer dan 19 weken.

Bij pediatrie klinische trials werden suïcide-gerelateerd gedrag (suïcidepoging en gedachten aan suïcide), vijandigheid (gebeurtenissen die gemeld werden, waren: woede, prikkelbaarheid, agressie, agitatie, activatiesyndroom), manische reacties, waaronder manie en hypomanie (bij deze patiënten werden geen eerdere episodes gemeld) en epistaxis vaak gerapporteerd (2,6% met fluoxetine behandelde patiënten versus 0% bij placebocontroles), die in de meerderheid van de gevallen leidden tot stoppen. Deze patiënten hadden geen eerdere episodes van hypomanie/manie.

Na een behandeling van 19 weken namen pediatrie proefpersonen die werden behandeld met fluoxetine in een klinische trial gemiddeld 1,1 cm minder in lengte toe ($P=0,004$) en 1,1 kg minder in gewicht ($P=0,008$) dan proefpersonen die werden behandeld met placebo.

Geïsoleerde gevallen van groeiretardatie zijn ook gerapporteerd uit klinisch gebruik (zie ook rubriek 5.1).

Bij pediatrie klinische trials, werd behandeling met fluoxetine ook in verband gebracht met een vermindering van alkalische fosfatasespiegels.

Geïsoleerde gevallen van bijwerkingen die mogelijk wezen op vertraagde seksuele maturatie of seksuele disfunctie zijn gerapporteerd uit pediatrie klinisch gebruik (zie ook rubriek 5.3).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

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

4.9 Overdosering

Symptomen

Gevalen van overdosering van alleen fluoxetine hebben gewoonlijk een mild verloop. De symptomen van overdosering zijn misselijkheid, braken, aanvallen, cardiovasculaire disfunctie variërend van asymptomatische aritmie (waaronder nodaal ritme en ventriculaire aritmie) of veranderingen in het ECG die op een verlengde QT-tijd wijzen tot hartstilstand (waaronder zeer zeldzame gevallen van torsades de pointes), longdisfunctie en tekenen van veranderde CZS-toestand variërend van excitatie tot coma. Meldingen van overlijden in verband met overdosering van alleen fluoxetine zijn uitzonderlijk zeldzaam.

Behandeling

Observatie van hart en vitale functies wordt geadviseerd, samen met algemene symptomatische en ondersteunende maatregelen. Er is geen specifiek antidotum bekend. Geforceerde diurese, dialyse, hemoperfusie en wisseltransfusie zullen waarschijnlijk geen nut hebben. Het gebruik van geactiveerde kool, die met sorbitol kan worden gebruikt, kan even effectief of effectiever zijn dan braken of lavage. De mogelijkheid van overdosering met meerdere geneesmiddelen dient overwogen te worden. Patiënten moeten mogelijk gedurende lange tijd worden geobserveerd wanneer zij ook gelijktijdig excessieve hoeveelheden tricyclische antidepressiva gebruiken of onlangs hebben gebruikt met fluoxetine.

5 FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI's)

ATC-code: N06AB03

Werkingsmechanisme

Fluoxetine is een selectieve remmer van serotonineheropname en dit is waarschijnlijk de verklaring voor het werkingsmechanisme.

Farmacodynamische effecten

Fluoxetine heeft praktisch geen affiniteit met andere receptoren zoals α_1 -, α_2 - en β -adrenerge; serotonerge; dopaminerge; histaminerge; muscarine-; en GABA-receptoren.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Zware depressieve episodes: Er zijn klinische trials met patiënten met zware depressieve episodes uitgevoerd versus placebo en actieve controles. Van fluoxetine is aangetoond dat het aanzienlijk effectiever is dan placebo, als gemeten met de Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D). In deze onderzoeken produceerde fluoxetine een aanzienlijk hoger responspercentage (gedefinieerd door een verlaging van 50% in de HAM-D-score) en remissie, in vergelijking met placebo.

Dosisrespons: In de onderzoeken met vaste dosis bij patiënten met zware depressie is er een vlakke dosisresponscurve, wat geen suggestie oplevert van een voordeel in termen van werkzaamheid voor het gebruik van hogere dan aanbevolen doses. Het is echter klinische ervaring dat optitratie voor sommige patiënten gunstig zou kunnen zijn.

Obsessieve-compulsieve stoornis: In korte trials (minder dan 24 weken) werd aangetoond dat fluoxetine aanzienlijk effectiever was dan placebo. Er was een therapeutisch effect bij 20 mg/dag, maar hogere doses (40 of 60 mg/dag) vertoonden een hoger responspercentage. Tijdens langlopende onderzoeken (drie korte onderzoekenverlengfase en een relapspreventie-onderzoek) is de werkzaamheid niet aangetoond.

Boulimia nervosa: In korte trials (minder dan 16 weken), bij poliklinische patiënten die voldoen aan DSM-III-R-criteria voor boulimia nervosa, bleek fluoxetine 60 mg/dag aanzienlijk werkzamer te zijn dan placebo voor het verminderen van vraatzucht en purgeergedrag. Voor werkzaamheid op de lange termijn kan geen conclusie worden getrokken.

Premenstruele dysforische stoornis: Er zijn twee placebo-gecontroleerde onderzoeken uitgevoerd bij patiënten die voldoen aan de diagnostische criteria conform DSM-IV van Pre-Menstrual Dysphoric Disorder (PMDD). Er werden patiënten toegelaten wanneer zij dusdanig ernstige symptomen hadden dat hun beroepsmatig functioneren en relaties met anderen ernstig was verstoord. Patiënten die orale anticonceptie gebruikten, werden uitgesloten. In het eerste onderzoek van continue dagelijkse dosering van 20 mg gedurende 6 cycli, werd verbetering opgemerkt in de primaire werkzaamheidsparameter (prikkelbaarheid, angst en dysforie). In het tweede onderzoek met intermitterende luteale fasedosering (20 mg per dag gedurende 14 dagen) gedurende 3 cycli, werd verbetering opgemerkt in de primaire werkzaamheidsparameter (Daily Record of Severity of Problems score). Definitieve conclusies met betrekking tot werkzaamheid en behandelingsduur kunnen echter niet uit deze onderzoeken worden getrokken.

Pediatrische patiënten

Zware depressieve episodes (kinderen en adolescenten): Er zijn klinische trials uitgevoerd bij kinderen en adolescenten van 8 jaar en hoger versus placebo. Van fluoxetine in een dosis van 20 mg is in twee kortlopende kernonderzoeken aangetoond dat het aanzienlijk werkzamer is dan placebo, als gemeten door middel van de totale scores van de reductie van de Herziene Depressiebeoordelingsschaal bij kinderen (CDRS-R) en Klinische globale impressie van verbeteringsscores (CGI-I). In beide onderzoeken voldeden patiënten aan criteria voor matige tot ernstige MDD (DSM-III of DSM IV) tijdens drie verschillende evaluaties door praktiserende kinderpsychiaters. De werkzaamheid bij de fluoxetinetrials kan afhankelijk zijn van de inclusie van een selectieve patiëntenpopulatie (een die niet spontaan is hersteld binnen een periode van 3-5 weken en van wie de depressie aanhield in tegenwoordigheid van aanzienlijke aandacht. Er zijn slechts beperkte gegevens over de veiligheid en werkzaamheid na meer dan 9 weken. Over het algemeen was de werkzaamheid van fluoxetine matig. Responspercentages (het primaire eindpunt, gedefinieerd als 30% daling van de CDRS-R-score) hebben een statistisch aanzienlijk verschil aangetoond in één van de twee kernonderzoeken (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 basislijn tot eindpunt 20 voor fluoxetine versus 11 voor placebo, $P=0,002$; en 22 voor fluoxetine versus 15 voor placebo, $P<0,001$.

Effecten op de groei, zie rubrieken 4.4 en 4.8

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

In een retrospectieve observationeel onderzoek (met overeenkomende controlegroep) met een gemiddelde van 1,8 jaar blootstelling aan fluoxetine, hadden kinderen behandeld met fluoxetine geen groeiverschil, gecorrigeerd voor verwachte lengtegroei, met hun overeenkomende, onbehandelde controlepatiënten (0,0 cm, $p=0,9673$).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Fluoxetine wordt na orale toediening goed geabsorbeerd uit het maagdarmkanaal. De biologische beschikbaarheid wordt niet beïnvloed door het nemen van voedsel.

Distributie

Fluoxetine wordt extensief gebonden aan plasmaproteïnen (ongeveer 95%) en het wordt over een groot gebied gedistribueerd (distributievolume: 20-40 l/kg). Steady-state plasmaconcentraties worden bereikt na dosering gedurende een aantal weken. Steady-state concentraties na langdurige dosering komen overeen met concentraties die na 4 tot 5 weken worden gezien.

Biotransformatie

Fluoxetine heeft een niet-lineair farmacokinetisch profiel met first-pass levereffect. De maximale plasmaconcentratie wordt over het algemeen 6 tot 8 uur na toediening bereikt. Fluoxetine wordt uitgebreid gemetaboliseerd door het polymorfe enzym CYP2D6. Fluoxetine wordt primair door de lever gemetaboliseerd in de werkzame metaboliet norfluoxetine (desmethylfluoxetine) door middel van demethylering.

Eliminatie

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

Speciale groepen patiënten

Ouderen : In vergelijking met jongere proefpersonen worden kinetische parameters niet veranderd bij gezonde oudere mensen.

Pediatrie patiënten: De gemiddelde fluoxetineconcentratie bij kinderen is ongeveer 2 maal zo hoog als die is opgemerkt bij adolescenten en de gemiddelde norfluoxetineconcentratie 1,5 maal hoger. Steady-state plasmaconcentraties zijn afhankelijk van lichaamsgewicht en zijn hoger bij kinderen met en laag gewicht (zie rubriek 4.2). Zoals bij volwassenen accumuleerden fluoxetine en norfluoxetine uitgebreid na multiële orale dosering: steady-state concentraties werden bereikt binnen 3-4 weken dagelijkse dosering.

Leverfunctiestoornis: In geval van leverfunctiestoornis (alcoholcirrose) worden de halfwaardetijden van fluoxetine en norfluoxetine verlengd tot respectievelijk 7 en 12 dagen. Men dient een lagere of minder frequente dosis te overwegen.

Nierfunctiestoornis: Na toediening van een enkele dosis fluoxetine bij patiënten met milde, matige of volledige (anurie) nierfunctiestoornis zijn kinetische parameters niet veranderd in vergelijking met gezonde vrijwilligers. Na herhaalde toediening kan echter een verhoging van steady-stateplateau van plasmaconcentraties worden opgemerkt.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Er zijn uit *in-vitro*-onderzoeken of dierproeven geen aanwijzingen voor carcinogeniciteit, mutageniciteit of aantasting van de vruchtbaarheid.

Juveniele dieronderzoeken

Bij een toxicologisch onderzoek bij onvolwassen CD-ratten resulteerde toediening van 30 mg/kg/dag fluoxetinehydrochloride op postnatale dagen 21 tot 90 in irreversibele testiculaire degeneratie en necrose, epididymale epitheliale vacuolatie, onvolgroeidheid en inactiviteit van het vrouwelijke voortplantingskanaal en verminderde vruchtbaarheid. Vertragingen in seksuele maturatie traden op bij mannetjes (10 en 30 mg/kg/dag) en vrouwtjes (30 mg/kg/dag). De significantie van deze bevindingen bij de mens is niet bekend. Ratten die 30 mg/kg kregen toegediend hadden ook verminderde femurlengtes in vergelijking met controles en skeletspierdegeneratie, necrose en regeneratie. Bij 10 mg/kg/dag waren bereikte plasmaspiegels in dieren ongeveer 0,8 tot 8,8-voudig (fluoxetine) en 3,6 tot 23,2-voudig (norfluoxetine), gewoonlijk opgemerkt bij pediatrische patiënten. Bij 3 mg/kg/dag waren bereikte plasmaspiegels in dieren ongeveer 0,04 tot 0,05-voudig (fluoxetine) en 0,3 tot 2,1-voudig (norfluoxetine), gewoonlijk opgemerkt bij pediatrische patiënten.

Een onderzoek onder jonge muizen heeft aangegeven dat remming van de serotoninetransporter de groei van botvorming voorkomt. Deze bevindingen lijken te worden gesteund door klinische bevindingen. De reversibiliteit van dit effect is niet vastgesteld.

Een ander onderzoek naar 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 of het effect reversibel was. De klinische relevantie van deze bevinding is niet vastgesteld.

Onderzoek bij volwassen dieren

In een reproductieonderzoek bij twee generaties ratten veroorzaakte fluoxetine geen bijwerkingen op het gebied van de paring of vruchtbaarheid van de rat, was het niet teratogeen, en had het geen invloed op de groei-, ontwikkelings- of reproductieparameters van het nageslacht. De concentraties in het voedsel leverden doses die ongeveer gelijk waren aan 1,5, 3,9, en 9,7 mg fluoxetine/kg lichaamsgewicht.

Mannetjesmuizen die gedurende 3 maanden dagelijks fluoxetine in het voedsel toegediend kregen in een dosis die ongeveer gelijk was aan 31 mg/kg hadden een afname in gewicht van de testes en hypospermatogenese. Deze dosis lag echter hoger dan de maximaal verdraagbare dosis aangezien er duidelijke toxiciteitsverschijnselen werden gezien.

6 FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Lactosemonohydraat

Microkristallijne cellulose

Crospovidon

Magnesiumstearaat

Drukinkt

Schellak

IJzeroxidezwart E172

Propyleenglycol E1520

Ammoniumhydroxide E527

Capsulehuls:

Lichaam:

Indigokarmijn	E132
IJzeroxidegeel	E172
IJzeroxidezwart	E172
Titaandioxide	E171
Gelatine	

Dop:

IJzeroxidezwart	E172
Indigokarmijn	E132
IJzeroxidegeel	E172
Titaandioxide	E171
Gelatine	

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing

6.3 Houdbaarheid

4 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30°C

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Fluoxetinecapsules worden verpakt in:

Al/PVC/PVDC blisterverpakking in een kartonnen doos. Een doos kan 10, 14, 20, 28, 30, 50, 60, 100, 200, 250, 500 of 1000 capsules bevatten. Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

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

Unichem Laboratories Limited
Studio 8B Ard Gaoithe Commercial Centre,
Ard Gaoithe Business Park, Cashel Road,
Clonmel, Co Tipperary
Ierland

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

RVG 23896

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 8 september 1999

Datum van laatste hernieuwing: 8 september 2009

10 DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.4, 4.5, 4.6 en 4.8: 8 december 2020.