

FLUOXETINE 20 PCH
capsules

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 7 juli 2021

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 1

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Fluoxetine 20 PCH, capsules 20 mg

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke harde capsule bevat 20 mg fluoxetine (als hydrochloride).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Harde capsule.

Poederblauwe capsulekap met een witte capsuleromp.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Volwassenen

Ernstige depressieve episoden.

Obsessieve-compulsieve stoornis.

Boulimia nervosa: Fluoxetine 20 PCH is geïndiceerd als aanvulling op psychotherapie voor het verminderen van eetbuien en purgeergedrag.

Kinderen en adolescenten van 8 jaar en ouder

Matige tot ernstige depressieve episoden, indien de depressie niet verbetert na 4-6 sessies psychotherapie. Antidepressieve geneesmiddelen dienen uitsluitend te worden gegeven aan een kind of een jong persoon met matige tot ernstige depressie in combinatie met gelijktijdige psychotherapie.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Volwassenen

Ernstige depressieve episoden

Volwassenen en ouderen: de aanbevolen dosis is 20 mg per dag. De dosering dient 3-4 weken na aanvang van de behandeling geëvalueerd en zo nodig bijgesteld te worden. Daarna dient de dosering zo nodig bijgesteld te worden indien dit klinisch noodzakelijk wordt geacht. Hoewel bij hogere doseringen het risico van bijwerkingen toeneemt, kan bij het uitblijven van respons op de 20 mg

FLUOXETINE 20 PCH
capsules

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 7 juli 2021

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 2

dosering een geleidelijke dosisverhoging tot een maximum van 60 mg worden overwogen (zie rubriek 5.1). Dosisaanpassingen moeten zorgvuldig op de individuele patiënt worden afgestemd, zodat de patiënt met een zo laag mogelijke effectieve dosering kan worden behandeld.

Bij patiënten met een depressie dient de behandeling met antidepressiva ten minste 6 maanden te worden voortgezet om er zeker van te zijn dat zij vrij zijn van symptomen.

Obsessieve-compulsieve stoornis

Volwassenen en ouderen: de aanbevolen dosis is 20 mg per dag. Hoewel het risico van bijwerkingen toeneemt bij hogere doseringen dan 20mg/dag kan bij sommige patiënten bij onvoldoende respons op de 20 mg na twee weken een geleidelijke dosisverhoging worden overwogen tot een maximum van 60 mg.

Indien binnen 10 weken geen verbetering wordt waargenomen, moet de behandeling met fluoxetine worden heroverwogen. Na het bereiken van een goede therapeutische respons kan de behandeling worden voortgezet met een op de individuele patiënt afgestemde dosering. Al ontbreken systematische onderzoeken naar het antwoord op de vraag hoe lang behandeling met fluoxetine moet worden voortgezet, de obsessieve-compulsieve stoornis (OCD) is een chronische aandoening en het valt redelijkerwijze te overwegen om de behandeling voort te zetten na 10 weken bij patiënten die goed reageren. Dosisaanpassingen moeten zorgvuldig op de individuele patiënt worden afgestemd, zodat de patiënt op een zo laag mogelijke effectieve dosering kan worden gehouden. De behandelingsbehoefte moet met regelmaat opnieuw worden bepaald. Sommige artsen zijn voorstander van gelijktijdige toepassing van gedragspsychotherapie bij patiënten die goed op farmacotherapie reageren. De werkzaamheid op langere termijn (meer dan 24 weken) is bij OCD niet vastgesteld.

Boulimia nervosa

Volwassenen en ouderen: een dosis van 60 mg per dag wordt aanbevolen. De werkzaamheid op langere termijn (meer dan 3 maanden) is bij boulimia nervosa niet vastgesteld.

Alle indicaties

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

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

Voor doseringen die niet uitvoerbaar zijn met deze sterkte zijn andere farmaceutische vormen en sterktes beschikbaar.

De behandeling dient gestart en gevolgd te worden onder specialistische supervisie. De aanvangsdosis is 10 mg/dag. Dosisaanpassingen dienen voorzichtig te gebeuren, op individuele basis, om de laagst effectieve dosering voor de patiënt te behouden.

FLUOXETINE 20 PCH
capsules

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 7 juli 2021

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 3

Na één tot twee weken kan de dosering verhoogd worden naar 20 mg/dag. Er is minimale ervaring van klinisch onderzoek met dagelijkse doseringen hoger dan 20 mg. Er zijn beperkte gegevens bekend van behandelingen langer dan 9 weken.

Laaggewicht kinderen

Door de hogere plasmaspiegels bij kinderen met een laag gewicht kan het therapeutisch effect met een lagere dosering bereikt worden (zie rubriek 5.2).

Voor kinderen die reageren op de behandeling dient de noodzaak voor behandeling herzien te worden na 6 maanden. Indien binnen 9 weken geen klinisch voordeel is bereikt, dient de behandeling te worden heroverwogen.

Ouderen

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

Leverfunctiestoornis

Men dient een lagere of minder frequente dosis (bijvoorbeeld om de dag 20 mg) te overwegen bij patiënten met leverfunctiestoornissen (zie rubriek 5.2) of bij patiënten bij wie gelijktijdige toediening van andere geneesmiddelen het risico van interactie met fluoxetine (zie rubriek 4.5) met zich meebrengt.

Onthoudingsverschijnselen gezien na staken van fluoxetine

Abrupt staken dient vermeden te worden. Indien de behandeling met fluoxetine wordt stopgezet, dient de dosering geleidelijk over een periode van ten minste één tot twee weken verlaagd te worden om het risico op onthoudingsverschijnselen te verminderen (zie rubrieken 4.4 en 4.8). Indien onverdraagbare symptomen optreden na een afname van de dosis of na staken van de behandeling, kan hervatting van de laatst voorgeschreven dosis overwogen worden. Vervolgens kan de arts doorgaan met verlaging van de dosis, maar dan geleidelijker.

Wijze van toediening

Voor orale toediening.

Fluoxetine kan als een enkele dosis per dag of verdeeld over meerdere doses worden toegediend en kan tijdens of tussen de maaltijden worden ingenomen.

Na beëindiging van de toediening blijven actieve bestanddelen van het geneesmiddel nog wekenlang in het lichaam aanwezig. Men dient dit bij aanvang of beëindiging van de behandeling in ogenschouw te nemen.

4.3 Contra-indicaties

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

**FLUOXETINE 20 PCH
capsules**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Datum : 7 juli 2021

Bladzijde : 4

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

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

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Pediatrische patiënten - Kinderen en jongeren onder de 18 jaar

In klinische studies werden suïcidaal gedrag (zelfmoordpogingen en zelfmoordgedachten) en vijandigheid (voornamelijk agressie, oppositioneel gedrag en woede) vaker waargenomen bij kinderen en adolescenten die behandeld werden met antidepressiva dan bij degenen die behandeld werden met placebo. Fluoxetine dient alleen gebruikt te worden bij kinderen en adolescenten tussen 8 en 18 jaar voor de behandeling van matige tot ernstige depressie en het dient niet toegepast te worden bij andere indicaties.

Indien op grond van een klinische noodzaak, een besluit wordt genomen om te behandelen, dan dient de patiënt zorgvuldig gecontroleerd te worden op het optreden van suïcidale symptomen. Daarnaast zijn er slechts weinig lange-termijn veiligheidsgegevens bekend bij kinderen en adolescenten waaronder gegevens over groei, seksuele rijping en cognitieve, emotionele en gedragsontwikkeling (zie rubriek 5.3).

In een 19 weken durend klinisch onderzoek werd een afname van de lengtegroei en de gewichtstoename gezien bij kinderen en adolescenten behandeld met fluoxetine (zie rubriek 5.1). Het is niet vastgesteld of er een effect is op het bereiken van normale volwassenen lengte. Vertraging van de puberteit kan niet uitgesloten worden (zie rubrieken 5.3 en 4.8). Groei en puberteit ontwikkeling (lengte, gewicht en TANNER-stadium) dienen daarom gevolgd te worden tijdens en na behandeling met fluoxetine. Indien één van beide vertraagd is, dient verwijzing naar een kinderarts overwogen te worden.

In klinisch onderzoek met kinderen zijn manie en hypomanie vaak gemeld (zie rubriek 4.8). Daarom wordt regelmatig onderzoek naar het optreden van manie/hypomanie aanbevolen. Fluoxetine dient gestaakt te worden bij iedere patiënt die in een manische fase raakt.

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

Suïcide/suïcidale gedachten of klinische verergering

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

Andere psychiatrische condities waarvoor fluoxetine wordt voorgeschreven, kunnen ook geassocieerd worden met een toegenomen risico op aan suïcide gerelateerde gebeurtenissen. Bovendien kunnen

FLUOXETINE 20 PCH
capsules

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 7 juli 2021

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 5

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, die voorafgaand aan het begin van de behandeling een significante mate van suïcidale ideeën vertonen, is bekend dat ze een groter risico lopen op het ontwikkelen van suïcidale gedachten of suïcidepogingen en deze patiënten moeten tijdens de behandeling zeer goed gevolgd worden. Een meta-analyse van 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 verzorgers 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.

Cardiovasculaire effecten

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

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

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

Irreversibele, niet-selectieve monoamineoxidaseremmers (bijvoorbeeld iproniazide)

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

In deze gevallen werden symptomen waargenomen gelijkend op het serotoninesyndroom (dat verward kan worden met het maligne neuroleptisch syndroom en soms als zodanig wordt gediagnosticeerd). Bij patiënten die dergelijke reacties ondervinden kunnen cyproheptadine of dantroleen een gunstige invloed hebben. Enkele symptomen van interactie met een MAOI zijn: hyperthermie, stijfheid, myoclonus, autonome instabiliteit, met soms snelle fluctuaties van de vitale parameters, veranderingen in de mentale gesteldheid, zoals verwardheid, geïrriteerdheid en extreme agitatie die zich kan ontwikkelen tot delirium en coma.

FLUOXETINE 20 PCH
capsules

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 7 juli 2021

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 6

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

Serotoninesyndroom en maligne neurolepticasyndroom-achtige verschijnselen

In zeldzame gevallen is melding gemaakt van serotoninesyndroom of van reacties gelijkend op maligne neuroleptisch syndroom in samenhang met behandeling met fluoxetine, vooral wanneer fluoxetine werd toegediend in combinatie met andere serotonerge (o.a. L-tryptofaan) en/of neuroleptische geneesmiddelen (zie rubriek 4.5). Aangezien deze syndromen kunnen leiden tot mogelijk levensbedreigende aandoeningen, dient men de behandeling met fluoxetine te staken indien dergelijke reacties optreden (deze worden gekenmerkt door samenvallende symptomen zoals hyperthermie, stijfheid, myoclonus, autonome instabiliteit met snelle fluctuatie van levensfuncties, veranderingen in de mentale gesteldheid, zoals verwardheid, geïrriteerdheid en extreme agitatie die zich kan ontwikkelen tot delirium en coma). In zulke gevallen moet ondersteunende symptomatische behandeling worden ingezet.

Manie

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

Hemorragie

Er is melding gemaakt van cutane bloedingsafwijkingen in samenhang met het gebruik van SSRI's, zoals ecchymose en purpura. Ecchymose is gemeld als een sporadisch optredende reactie op behandeling met fluoxetine. Andere hemorragische verschijnselen (bijv. gynaecologische bloedingen, gastro-intestinale bloedingen en andere cutane of mucosale bloedingen) zijn slechts zelden gemeld. SSRI's/SNRI's kunnen het risico op postpartumbloedingen verhogen (zie rubrieken 4.6 en 4.8). Voorzichtigheid is geboden bij patiënten die SSRI's gebruiken, vooral bij gelijktijdig gebruik met orale anticoagulantia, geneesmiddelen die de trombocytenfunctie beïnvloeden (bijv. atypische antipsychotica zoals clozapine, fenothiazinen, de meeste tricyclische antidepressiva, aspirine, NSAID's) of andere geneesmiddelen waardoor het risico van bloeding wordt vergroot, alsmede bij patiënten met een voorgeschiedenis van bloedingsstoornissen (zie rubriek 4.5).

Convulsies

Convulsies vormen bij het gebruik van antidepressiva een risicofactor. Daarom moet behandeling met fluoxetine, evenals bij andere antidepressiva het geval is, bij patiënten met een voorgeschiedenis van convulsies met omzichtigheid worden aangevangen. De behandeling moet worden gestaakt indien zich bij een patiënt convulsies ontwikkelen of indien de frequentie van convulsies toeneemt. Het gebruik van fluoxetine moet worden vermeden bij patiënten met instabiele convulsieve aandoeningen/epilepsie, en patiënten met beheersbare epilepsieklachten moeten zorgvuldig worden gecontroleerd (zie rubriek 4.5).

**FLUOXETINE 20 PCH
capsules**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 7 juli 2021

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 7

Elektroconvulsieve therapie (ECT)

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

Tamoxifen

Fluoxetine, een krachtige CYP2D6-remmer, kan leiden tot een verminderde concentratie van endoxifen, een van de belangrijkste actieve metabolieten van tamoxifen. Daarom dient het gebruik van fluoxetine, indien enigszins mogelijk, vermeden te worden tijdens behandeling met tamoxifen (zie rubriek 4.5).

Acathisie/psychomotorische rusteloosheid

Het gebruik van fluoxetine is geassocieerd met de ontwikkeling van acathisie, een aandoening die gekenmerkt wordt door een subjectief onplezierige of uitputtende rusteloosheid en behoefte veel te bewegen, vaak gepaard gaande met niet kunnen stilzitten of stilstaan. Hierop is de meeste kans in de eerste weken van de behandeling. Bij patiënten die deze symptomen ontwikkelen, kan een verhoging van de dosis schadelijk zijn.

Diabetes

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

Lever-/nierfunctie

Fluoxetine wordt uitgebreid gemetaboliseerd door de lever en wordt door de nieren uitgescheiden. Bij patiënten met een significante leverdysfunctie wordt een lagere dosering, bijvoorbeeld toediening om de dag, aanbevolen. Bij aan dialysebehandeling onderworpen patiënten met ernstige nierfunctiestoornissen (glomerulatiesnelheid < 10 ml/min) is, na toediening van 20 mg fluoxetine per dag gedurende 2 maanden, geen verschil waargenomen in de plasmaniveaus van fluoxetine of norfluoxetine in vergelijking met controlepatiënten met een normale nierfunctie.

Huiduitslag en overgevoeligheidsreacties

Gemeld zijn: huiduitslag, anafylactoïde reacties en progressieve systemische reacties, soms ernstig (aan de huid, nieren, lever of longen). Indien huiduitslag of andere overgevoeligheidsverschijnselen worden waargenomen waarvoor geen andere etiologie kan worden vastgesteld, moet de behandeling met fluoxetine worden gestaakt.

Gewichtsverlies

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

Ontwenningverschijnselen gezien bij het staken van de SSRI behandeling

FLUOXETINE 20 PCH
capsules

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 7 juli 2021

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 8

Ontwenningssverschijnselen als de behandeling wordt gestaakt komen vaak voor, met name als het staken plotseling gebeurt (zie Rubriek 4.8 'Bijwerkingen'). Bij klinisch onderzoek traden bijwerkingen op bij het staken van de behandeling bij ca. 60% van de patiënten in zowel de fluoxetine- als de placebogroep. Van deze bijwerkingen was 17% in de fluoxetine groep en 12% in de placebogroep ernstig van aard.

Het risico op ontwenningssverschijnselen kan afhankelijk zijn van een aantal factoren zoals de duur en dosering van de behandeling en de snelheid waarmee de dosis verlaagd wordt. Duizeligheid, sensorische verstoringen (waaronder paresthesie), slaapstoornissen (waaronder slapeloosheid en intense dromen), asthenie, agitatie of angst, misselijkheid of overgeven, tremor en hoofdpijn zijn de meest gemelde reacties. In het algemeen zijn deze symptomen licht tot matig, maar bij sommige patiënten kunnen ze hevig van intensiteit zijn. Ze treden meestal op binnen de eerste paar dagen na het staken van de behandeling. In het algemeen zijn deze symptomen zelfbeperkend en verdwijnen meestal binnen 2 weken, hoewel ze bij sommige mensen langer kunnen duren (2-3 maanden of langer). Daarom wordt geadviseerd om fluoxetine geleidelijk af te bouwen bij het staken van de behandeling, over een periode van ten minste één tot twee weken, afhankelijk van de behoefte van de patiënt (zie 'Ontwenningssverschijnselen gezien bij staken van de behandeling met fluoxetine', rubriek 4.2).

Mydriasis

In relatie tot fluoxetine is mydriasis gerapporteerd. Daarom moet fluoxetine voorzichtig gebruikt worden als het wordt voorgeschreven aan patiënten met verhoogde intra-oculaire druk of aan patiënten met risico van acute nauwe-kamerhoek glaucoom.

Seksuele disfunctie

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

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Halfwaardetijd

Bij overweging van farmacodynamische of farmacokinetische interacties tussen geneesmiddelen (bijvoorbeeld bij overschakeling van fluoxetine op andere antidepressiva) dient men rekening te houden met de lange eliminatiehalfwaardetijd van zowel fluoxetine als norfluoxetine (zie rubriek 5.2).

Gecontra-indiceerde combinaties

Irreversibele, niet-selectieve monoamineoxidaseremmers (bijvoorbeeld iproniazide)

Er zijn enkele gevallen van ernstige en soms fatale reacties gemeld bij patiënten bij wie een selectieve serotonineheropnameremmer (SSRI) werd toegediend in combinatie met een irreversibele, niet-selectieve monoamineoxidaseremmer (MAOI).

In deze gevallen werden symptomen waargenomen gelijkend op het serotoninesyndroom (dat verward kan worden met het maligne neuroleptisch syndroom en soms als zodanig wordt gediagnosticeerd). Bij

FLUOXETINE 20 PCH
capsules

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 7 juli 2021

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 9

patiënten die dergelijke reacties ondervinden kunnen cyproheptadine of dantroleen een gunstige invloed hebben. Enkele symptomen van interactie met een MAOI zijn: hyperthermie, stijfheid, myoclonus, autonome instabiliteit, met soms snelle fluctuaties van de vitale parameters, veranderingen in de mentale gesteldheid, zoals verwardheid, geïrriteerdheid en extreme agitatie die zich kan ontwikkelen tot delirium en coma.

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

Metoprolol gebruikt bij hartfalen

De kans op bijwerkingen van metoprolol, waaronder excessieve bradycardie, kan verhoogd zijn vanwege een remming van het metabolisme hiervan door fluoxetine (zie rubriek 4.3).

Niet-aanbevolen combinaties

Tamoxifen

In de wetenschappelijke literatuur is farmacokinetische interactie gerapporteerd tussen CYP2D6-remmers en tamoxifen, waarbij een reductie van 65-75 % in plasmaspiegels van de meer actieve vorm van tamoxifen, te weten endoxifen, werd aangetoond. In sommige studies is een verminderde werkzaamheid van tamoxifen gerapporteerd bij gelijktijdig gebruik van sommige SSRI antidepressiva. Omdat een verminderd effect van tamoxifen niet kan worden uitgesloten, dient gelijktijdig gebruik met krachtige CYP2D6-remmers (waaronder fluoxetine), indien enigszins mogelijk, vermeden te worden (zie rubriek 4.4).

Alcohol

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

MAOI-A waaronder linezolid en methylthioniumchloride (methyleenblauw)

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

Mequitazine

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

Combinaties die voorzorgen vereisen

FLUOXETINE 20 PCH
capsules

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 7 juli 2021

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 10

Fenytoïne

Bij gebruik in combinatie met fluoxetine zijn veranderingen in de bloedwaarden waargenomen. In enkele gevallen zijn toxiciteitsverschijnselen opgetreden. Men dient aandacht te besteden aan het gebruik van conservatieve titratieschema's voor het gelijktijdig toegediende geneesmiddel en aan het bewaken van de klinische status.

Serotoninerge geneesmiddelen (lithium, tramadol, buprenorfine, triptanen, triptofaan, selegeline (MAOI-B), Sint-Janskruid (Hypericum perforatum))

Een zwak serotoninesyndroom is gerapporteerd als SSRI's worden gegeven in combinatie met geneesmiddelen die ook een serotonerg effect hebben. Daarom dient het gelijktijdig gebruik van fluoxetine met deze geneesmiddelen voorzichtig te geschieden, met een nauwere en frequentere klinische monitoring (zie rubriek 4.4).

QT-interval verlenging

Farmacokinetische en farmacodynamische studies tussen fluoxetine en andere geneesmiddelen die het QT-interval verlengen, zijn niet uitgevoerd. Een aanvullend effect van fluoxetine en deze geneesmiddelen kan niet worden uitgesloten. Daarom moet gelijktijdige toediening van fluoxetine met geneesmiddelen die het QT-interval verlengen, zoals klasse IA en III anti-aritmica, antipsychotica (bijvoorbeeld fenothiazinederivaten, pimozide, haloperidol), TCA's, bepaalde antimicrobiële middelen (bijvoorbeeld sparfloxacin, moxifloxacin, erythromycine i.v., pentamidine), anti-malaria behandeling bijzonder halofantrine, bepaalde antihistaminica (astemizol, mizolastine) met voorzichtigheid worden toegepast (zie rubrieken 4.4, 4.8 en 4.9).

Geneesmiddelen die de hemostase beïnvloeden (orale anticoagulantia met welk werkingsmechanisme dan ook, bloedplaatjes anti-aggregantia waaronder aspirine en NSAID's)

Verhoogde kans op bloedingen. Klinische monitoring en frequentere INR bepaling bij orale anticoagulantia wordt aanbevolen. Een dosisaanpassing tijdens de behandeling met fluoxetine en na stopzetten hiervan, kan passend zijn (zie rubrieken 4.4 en 4.8).

Cyproheptadine

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

Geneesmiddelen die hyponatriëmie induceren

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

Geneesmiddelen die de epileptogene drempel verlagen

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

FLUOXETINE 20 PCH
capsules

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 7 juli 2021

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 11

Andere geneesmiddelen die door CYP2D6 worden gemetaboliseerd

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

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

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

Epidemiologische gegevens suggereren dat het gebruik van SSRI's tijdens de zwangerschap, in het bijzonder aan het eind van de zwangerschap, de kans op blijvende pulmonaire hypertensie bij de pasgeborene (PPHN) kan verhogen. De waargenomen kans 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 'Dosering en wijze van toediening'). Als fluoxetine tijdens de zwangerschap kan worden gebruikt, moet hierbij echter wel voorzichtigheid worden betracht, vooral tijdens de laatste zwangerschapsfasen en direct voor aanvang van de weeën, aangezien sommige andere werkingen bij pasgeborenen zijn gemeld: prikkelbaarheid, tremor, hypotonie, aanhoudend huilen, moeite met zuigen of met slapen. Deze symptomen kunnen wijzen op zowel serotonerge effecten als ontwenningssyndroom. Het tijdstip en de duur van deze symptomen kunnen verband houden met de lange halfwaardetijd van fluoxetine (4-6 dagen) en van de werkzame metabooliet norfluoxetine (4-16 dagen).

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 en 4.8).

Borstvoeding

Gebleden is dat fluoxetine en diens metabooliet norfluoxetine met humane moedermelk worden uitgescheiden. Er zijn ongunstige reacties gemeld bij zuigelingen die met moedermelk werden gevoed. Indien geoordeeld wordt dat behandeling met fluoxetine noodzakelijk is, moet men overwegen af te zien van het geven van borstvoeding. Als de borstvoeding echter wordt voortgezet, dient de laagst mogelijke effectieve dosering te worden voorgeschreven.

Vruchtbaarheid

Gegevens uit dieronderzoek hebben aangetoond dat fluoxetine van invloed kan zijn op de kwaliteit van

FLUOXETINE 20 PCH
capsules

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 7 juli 2021

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 12

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 tot verwaarloosbare invloed op het vermogen van rijvaardigheid en om machines te bedienen. Hoewel is aangetoond dat fluoxetine bij gezonde vrijwilligers geen invloed uitoefent op de psychomotorische capaciteiten, kan elk psychoactief geneesmiddel afbreuk doen aan het beoordelingsvermogen of de vaardigheden. Patiënten moet worden geadviseerd, het autorijden of het bedienen van gevaarlijke apparaten te vermijden totdat ze er redelijk zeker van zijn dat hun capaciteiten niet beïnvloed worden.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De vaakst gemelde bijwerkingen bij patiënten die met fluoxetine werden behandeld zijn hoofdpijn, misselijkheid, slapeloosheid, vermoeidheid en diarree. De bijwerkingen kunnen met het voortschrijden van de behandeling in intensiteit en frequentie verminderen en leiden in het algemeen niet tot beëindiging van de behandeling.

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

Onderstaande tabel geeft de bijwerkingen die geobserveerd zijn bij behandeling met fluoxetine bij volwassenen en pediatrische patiënten. Sommige bijwerkingen zijn in overeenstemming met andere SSRI's.

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

Frequentieschattingen: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$), soms ($\geq 1/1000$ tot $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1000$), zeer zelden ($< 1/10.000$), 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>				

FLUOXETINE 20 PCH
capsules

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 7 juli 2021

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 13

			Onnodige secretie van antidiuretisch hormoon	
<i>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</i>				
	Verminderde eetlust ¹		Hyponatriëmie	
<i>Psychische stoornissen</i>				
Slapeloosheid ²	Angst Nervositeit Rusteloosheid Spanning Afgenomen libido ³ Slaapstoornis Abnormale dromen ⁴	Depersonalisatie Vrolijke stemming Euforie Abnormale gedachten 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	Psychomotore hyperactiviteit Dyskinesie Ataxie Evenwichtsstoornis Myoclonus Geheugenstoornis	Convulsies Akathisie Buccoglossaal syndroom Serotoninesyndroom	
<i>Oogaandoeningen</i>				
	Vertroebelde visus	Mydriasis		
<i>Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen</i>				
		Tinnitus		
<i>Hartaandoeningen</i>				
	Palpaties QT-verlenging in het electrocardiogram (QTcF ≥ 450 msec) ⁸		Ventriculair aritmieën waaronder torsades de pointes	
<i>Bloedvataandoeningen</i>				

FLUOXETINE 20 PCH
capsules

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 7 juli 2021

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 14

	Blozen ⁹	Hypotensie	Vasculitis Vasodilatatie	
<i>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</i>				
	Geeuwen	Dyspneu Epitaxis	Faryngitis Longaandoening en (ontstekingsproc essen van diverse histopathologie en/of fibrose) ¹⁰	
<i>Maagdarmsstelselaandoeningen</i>				
Diarree Misselijkheid	Braken Dyspepsie Droge mond	Dysfagie Gastro- intestinale bloeding ¹¹	Oesophageale pijn	
<i>Lever- en galaandoeningen</i>				
			Idiosyncratische hepatitis	
<i>Huid- en onderhuidaandoeningen</i>				
	Huiduitslag ¹² Urticaria Pruritus Hyperhidrosis	Alopecia Verhoogde gevoeligheid voor blauwe plekken Koud zweet	Angioedeem Ecchymosis Lichtgevoelighei dsreactie Purpura Erythema multiforme Stevens- Johnson syndroom Toxische epidermale necrolyse (syndroom van Lyell)	
<i>Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen</i>				
	Arthralgie	Spiertrekkingen	Myalgie	
<i>Nier- en urinewegaandoeningen</i>				
	Frequent urineren ¹³	Dysurie	Urineretentie Stoornis bij het plassen	
<i>Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen</i>				

**FLUOXETINE 20 PCH
capsules**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 7 juli 2021

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 15

	Gynaecologische bloedingen ¹⁴ Erectiele disfunctie Ejaculatie stoornis ¹⁵	Seksuele disfunctie ¹⁶	Galactorroe Hyperprolactinemie Priapisme	Postpartumbloeding ¹⁸
<i>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</i>				
Vermoeidheid ¹⁷	Zich zenuwachtig voelen Rillingen	Malaise Zich abnormaal voelen Het koud hebben Het warm hebben	Slijmvliesbloedingen	
<i>Onderzoeken</i>				
	Gewichtsafname	Transamines verhoogd Gamma-glutamyl transferase verhoogd		

¹ Waaronder anorexie

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

³ Waaronder verlies van libido

⁴ Waaronder nachtmerries

⁵ Waaronder anorgasmie

⁶ Waaronder zelfmoord, suïcidale depressie, opzettelijke zelfbeschadiging, suïcidaal gedrag, poging tot zelfmoord, morbide gedachten, zelf beschadiging. Deze symptomen kunnen aan de onderliggende ziekte liggen

⁷ Waaronder hypersomnie, sedatie

⁸ Gebaseerd op ECG-waarnemingen in klinische onderzoeken

⁹ Waaronder opvliegers

¹⁰ Waaronder atelectase, interstitiële longziekte, pneumonitis

¹¹ Waaronder meestal tandvleesbloeding, hematemesis, hematochezia, rectale bloeding, bloederige diarree, melena en maagzweerbloedingen

¹² Waaronder erytheem, exfoliatieve huiduitslag, huiduitslag door hitte, huiduitslag, erythemateuze huiduitslag, folliculaire huiduitslag, gegeneraliseerde huiduitslag, maculaire huiduitslag, maculopapulaire huiduitslag, morbilliform huiduitslag, papulaire huiduitslag, jeukende huiduitslag, huiduitslag met blaasjesvorming, huiduitslag met erytheem rond de navel

¹³ Waaronder pollakisurie

¹⁴ Waaronder cervix hemorrhagie, uteriene disfunctie, uteriene bloedingen, genitale hemorrhagie, abnormale neiging tot uterusbloeding, menorrhagie, metrorragie, polymenorrhoe, postmenopauzale hemorrhagie, uterine hemorrhagie, vaginale hemorrhagie

¹⁵ Waaronder ejaculatie falen, ejaculatie disfunctie, vroegtijdige ejaculatie, vertraagde ejaculatie, retrograde ejaculatie

FLUOXETINE 20 PCH
capsules

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Datum : 7 juli 2021

Bladzijde : 16

¹⁶ Soms aanhoudend na staken van de behandeling

¹⁷ Waaronder asthenie

¹⁸ Dit voorval is gemeld voor de therapeutische groep van SSRI's/SNRI's (zie rubriek 4.4 en 4.6).

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Zelfmoord/gedachten over zelfmoord of klinische verslechtering

Er zijn gevallen van suicidale ideevorming en suïcidaal gedrag gemeld tijdens de behandeling met fluoxetine of vlak na het stoppen van de behandeling (zie rubriek 4.4).

Botbreuken

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

Ontwenningverschijnselen gezien na staken van de behandeling met fluoxetine

Staken van fluoxetine leidt vaak tot ontwenningverschijnselen. Duizeligheid, sensorische aandoeningen (waaronder paresthesie), slaapstoornissen (waaronder slapeloosheid en intense dromen), asthenie, agitatie of angst, misselijkheid en/of overgeven, tremor en hoofdpijn zijn de meest gemelde reacties. Over het algemeen zijn deze symptomen licht tot matig en zelfbeperkend, hoewel ze bij sommige patiënten ernstig kunnen zijn en/of langer duren (zie rubriek 4.4). Daarom wordt geadviseerd om, als behandeling met fluoxetine niet meer nodig is, deze geleidelijk af te bouwen door geleidelijke verlaging van de dosis (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

Pediatrische patiënten (zie rubrieken 4.4 en 5.1)

Bijwerkingen die specifiek of met een andere frequentie in deze populatie zijn waargenomen, zijn hieronder beschreven. Frequenties voor deze evenementen zijn gebaseerd op pediatrie klinische proefblootstelling (n = 610).

In klinische studies bij kinderen werden, suïcidaal gerelateerd gedrag (zelfmoordpogingen en zelfmoordgedachten), vijandigheid (gerapporteerde gebeurtenissen waren: woede, prikkelbaarheid, agressie, agitatie, activering syndroom), manische reacties, waaronder manie en hypomanie (geen voorafgaande afleveringen die in deze patiënten) en neusbloedingen vaak gemeld en vaker waargenomen bij kinderen en adolescenten die behandeld werden met antidepressiva dan bij degenen die behandeld werden met placebo.

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

In klinische studies bij kinderen, is fluoxetine ook geassocieerd met een daling van de alkalische fosfatase spiegel.

Geïsoleerde gevallen van bijwerkingen die mogelijk wijzen op vertraagde seksuele ontwikkeling of seksuele disfunctie zijn ook gemeld uit pediatrie onderzoek (zie ook rubriek 5.3).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze

**FLUOXETINE 20 PCH
capsules**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 7 juli 2021

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 17

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

Gevallen van overdosering van uitsluitend fluoxetine hebben doorgaans een mild verloop. Bij overdosering zijn onder meer de volgende symptomen waargenomen: misselijkheid, braken, convulsies, cardiovasculaire disfunctie uiteenlopend van asymptomatische aritmieën (waaronder nodaal ritme en ventriculair aritmieën) of ECG veranderingen wat duidt op QTc verlenging tot hartstilstand (waaronder zeer zeldzame gevallen van torsades de pointes), pulmonale disfunctie en tekenen van verandering in het centrale zenuwstelsel, variërend van opwinding tot coma. Sterfgevallen als gevolg van overdosering van uitsluitend fluoxetine hebben zich uiterst zelden voorgedaan.

Behandeling

Bewaking van hart- en vitale functies wordt aanbevolen, evenals algemene symptomatische en ondersteunende maatregelen. Een specifiek antidotum is niet bekend.

Van geforceerde diurese, dialyse, hemoperfusie en wisseltransfusie is weinig positief effect te verwachten. Geactiveerde kool, die met sorbitol kan worden gebruikt, kan even doeltreffend zijn als – of doeltreffender dan – braken of maagspoeling. Houd bij de behandeling van overdosering rekening met de mogelijkheid van meervoudige medicinale inwerking. Bij patiënten die buitensporige hoeveelheden van een TCA's hebben ingenomen, kan intensieve medische observatie voor langere duur noodzakelijk zijn, indien zij tevens fluoxetine gebruiken of hebben gebruikt.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Selectieve serotonineheropnameremmers, ATC-code: N06A B03.

Werkingsmechanisme

Fluoxetine is een selectieve remmer van de heropname van serotonine; deze functie is waarschijnlijk bepalend voor het werkingsmechanisme. Fluoxetine kent praktisch geen affiniteit tot andere receptoren zoals α_1 -, α_2 - en β -adrenerge; serotonerge; dopaminerge; histaminerge₁ (H₁); muscarinerge receptoren; en GABA-receptoren.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Ernstige depressieve episoden

**FLUOXETINE 20 PCH
capsules**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 7 juli 2021

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 18

Er zijn klinische onderzoeken uitgevoerd bij patiënten met ernstige depressieve episoden versus placebogroepen en actieve controlegroepen. Fluoxetine bleek, gemeten naar de Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D), significant effectiever dan placebo. In deze onderzoeken leverde fluoxetine een significant hogere responscore (naar wordt weergegeven door een afname van 50% in de HAM-D score) en remissiescore op, in vergelijking met placebo.

Dosisrespons

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

Obsessieve-compulsieve stoornis

In korte-termijnonderzoeken (minder dan 24 weken) bleek fluoxetine significant effectiever dan placebo. Een dosering van 20 mg per dag leverde therapeutisch effect op, maar hogere doses (40 of 60 mg per dag) brachten hogere responscijfers teweeg. De werkzaamheid is niet in lange-termijnonderzoeken (drie verlengingsfasen van korte-termijnonderzoeken en een recidief-preventieonderzoek) aangetoond.

Boulimia nervosa

In korte-termijnonderzoeken (minder dan 16 weken) met poliklinische patiënten die voldeden aan de DSM-III-R-criteria voor boulimia nervosa, bleek fluoxetine in een dosering van 60 mg per dag significant effectiever voor de vermindering van eetbuien, braken en purgeergedrag dan placebo. Ten aanzien van de werkzaamheid op langere termijn kunnen echter geen conclusies worden getrokken.

Premenstruele dysforische stoornis

Er zijn twee placebogecontroleerde onderzoeken uitgevoerd met patiënten die voldeden aan de diagnostische criteria voor premenstruele dysforische stoornis (PMDD) volgens DSM-IV. De patiënten werden voor deelname toegelaten indien hun symptomen van een zodanige ernst waren dat zij afbreuk deden aan de sociale en beroepsmatige functies en aan relaties met anderen. Patiënten die orale anticonceptiemiddelen gebruikten, werden niet toegelaten. In het eerste onderzoek, waarin gedurende 6 cycli continu 20 mg per dag werd gedoseerd, werd verbetering waargenomen met betrekking tot de primaire werkzaamheidsparameter (prikkelbaarheid, angst en dysforie). In het tweede onderzoek, met intermitterende dosering in de luteale fase (20 mg per dag gedurende 14 dagen) gedurende 3 cycli, werd verbetering waargenomen met betrekking tot de primaire werkzaamheidsparameter (Daily Record of Severity of Problems score). Uit deze onderzoeken kunnen echter ten aanzien van de werkzaamheid en de behandelingsduur geen definitieve conclusies worden getrokken.

Pediatrische patiënten

Ernstige depressieve episoden

Klinisch onderzoek is uitgevoerd bij kinderen en adolescenten ouder dan 8 jaar in vergelijking tot placebo. Fluoxetine, bij een dosis van 20 mg, bleek significant meer effectief dan placebo in twee kortdurende pivotale studies, zoals gemeten door de afname van de Childhood Depression Rating

**FLUOXETINE 20 PCH
capsules**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 7 juli 2021

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 19

Scale-Revised (CDRS-R) totaalscores en de Clinical Global Impression of Improvement (CGI-I) scores. In beide studies voldeden de patiënten aan de criteria voor matig tot ernstige MDD (DSM-III of DSM-IV) van drie verschillende evaluaties door praktiserende kinderpsychiaters. Werkzaamheid in de fluoxetine studies kan afhankelijk zijn van de inclusie van een selectieve patiëntenpopulatie (één die niet spontaan hersteld is binnen een periode van 3-5 weken en bij wie de depressie vasthoudend was ondanks aanzienlijke aandacht). Er zijn slechts beperkte gegevens beschikbaar over de veiligheid en werkzaamheid na 9 weken. In het algemeen is het bewijs voor de werkzaamheid van fluoxetine bescheiden. De responswaarden (primaire eindpunt gedefinieerd als een 30% daling in CDRS-R score) liet een statistisch significant verschil zien in één van de twee pivotale studies (58% voor fluoxetine versus 32% voor placebo, $p=0,013$ en 65% voor fluoxetine versus 54% voor placebo, $p=0,093$). In deze beide studies waren de gemiddelde absolute veranderingen in CDRS-R van baseline tot eindpunt 20 voor fluoxetine versus 11 voor placebo, $p=0,002$ en 22 voor fluoxetine versus 15 voor placebo, $p<0,001$.

Effecten op de groei, zie rubrieken 4.4. en 4.8

Na 19 weken behandeling, waren pediatrische 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 observationele, placebogecontroleerde studie met een gemiddelde blootstelling aan fluoxetine van 1,8 jaar, 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 vanuit het maagdarmkanaal geabsorbeerd. De biologische beschikbaarheid wordt niet door voedselinname beïnvloed.

Distributie

Fluoxetine is extensief gebonden aan plasma-eiwitten (ca. 95%) en wordt breed gedistribueerd (distributievolume: 20-40 l/kg). Na enkele weken behandeling worden steady-state plasmaconcentraties bereikt. De statische concentraties na langdurige medicatie zijn gelijk aan de concentraties die na 4 tot 5 weken worden waargenomen.

Biotransformatie

Fluoxetine heeft een niet-lineair farmacokinetisch profiel met 'first pass' effect in de lever. De maximale plasmaconcentratie wordt in het algemeen 6 tot 8 uur na toediening bereikt. Fluoxetine wordt extensief gemetaboliseerd door het enzym CYP2D6. Fluoxetine wordt primair door de lever gemetaboliseerd tot de werkzame metaboliet norfluoxetine (desmethylfluoxetine), door desmethylering.

Eliminatie

FLUOXETINE 20 PCH
capsules

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 7 juli 2021

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 20

De eliminatiehalfwaardetijd van fluoxetine is 4 tot 6 dagen en die van norfluoxetine bedraagt 4 tot 16 dagen. Deze lange halfwaardetijden zijn bepalend voor het voortduren van de werkzaamheid van het middel gedurende 5-6 weken na beëindiging. De uitscheiding geschiedt voornamelijk (ca. 60%) via de nieren. Fluoxetine wordt uitgescheiden in moedermelk.

Risicogroepen

Ouderen

Bij gezonde ouderen worden de kinetische parameters niet veranderd in vergelijking met jongere patiënten.

Pediatrische patiënten

De gemiddelde fluoxetineconcentratie bij kinderen is ongeveer 2 keer zo hoog dan die waargenomen bij adolescenten en de gemiddelde norfluoxetineconcentratie 1,5 maal zo hoog. Steady state plasmaconcentraties zijn afhankelijk van het lichaamsgewicht en zijn hoger bij kinderen met een laag gewicht (zie rubriek 4.2). Net als bij volwassenen accumuleren fluoxetine en norfluoxetine in grote mate na meervoudig orale dosis; steady state concentraties werden bereikt binnen 3-4 weken van dagelijks doseren.

Leverinsufficiëntie

In geval van leverinsufficiëntie (alcoholische cirrose) worden de halfwaardetijden van fluoxetine en norfluoxetine verlengd tot respectievelijk 7 en 12 dagen. Een lagere of minder frequente dosering moet dan worden overwogen.

Nierinsufficiëntie

Na toediening van fluoxetine als enkelvoudige dosis bij patiënten met een lichte, matige of volledige nierinsufficiëntie (anurie) zijn de kinetische parameters niet veranderd in vergelijking met gezonde vrijwilligers. Na herhaalde toediening kan echter een verhoging van het steady state plateau van plasmaconcentraties worden waargenomen.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

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

Onderzoek bij volwassen dieren

In een reproductieonderzoek bij twee generaties ratten veroorzaakte fluoxetine geen bijwerkingen op het gebied van de paring of vruchtbaarheid van de rat, was het niet teratogeen, en had het geen invloed op de groei-, ontwikkelings- of reproductieparameters van het nageslacht. De concentraties in het voedsel leverde dosis 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 tested en

**FLUOXETINE 20 PCH
capsules**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 7 juli 2021

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 21

hypospermatogenese. Deze dosis lag echter hoger dan de maximaal verdraagbare dosis aangezien er duidelijke toxiciteitsverschijnselen werden gezien.

Juveniele dieronderzoeken

In een juveniel toxicologisch onderzoek in CD ratten resulteerde toediening van 30 mg/kg/dag van fluoxetine hydrochloride op postnatale dagen 21 tot 90 tot irreversibele testiculaire degeneratie en necrose, epididymale epitheliale vacuolatie, onvolgroeidheid en inactiviteit van het vrouwelijke voortplantingsstelsel en afgenomen vruchtbaarheid. Vertraging in seksuele ontwikkeling trad op bij mannen (10 en 30 mg/kg/dag) en vrouwen (30 mg/kg/dag). De significantie van deze bevindingen bij mensen is onbekend. Ratten die 30 mg/kg kregen hadden ook een afgenomen femur lengte vergeleken met de controlegroep en skeletspier degeneratie, necrose en regeneratie. Bij 10 mg/kg/dag plasmaspiegels bereikt bij dieren werden waarden gevonden van ca. 0,8 tot 8,8 keer (fluoxetine) en 3,6 tot 23,2 keer (norfluoxetine) de waarden normaal gesproken gezien bij pediatrische patiënten. Bij 3 mg/kg/dag waren plasmaspiegels bereikt bij dieren van ca. 0,04 tot 0,5 keer (fluoxetine) en 0,3 tot 2,1 keer (norfluoxetine) van de waarden die normaal gesproken worden gezien bij pediatrische patiënten. Een onderzoek bij juveniele muizen liet zien dat door remming van de serotonine drager de vorming van botgroei voorkomt. Deze bevinding lijkt ondersteund te worden door klinische waarnemingen. De reversibiliteit van dit effect is niet vastgesteld.

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

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Capsule-inhoud

Watervrij colloïdaal siliciumdioxide
Gepregelatineerd maïszetmeel
Dimeticon-emulsie 30%

Capsulewand

Indigotine (E132)
Titaandioxide (E171)
Gelatine

Bedrukking van de capsule

Schellak (E904)
IJzeroxide (E172)
Propyleenglycol (E1520)

**FLUOXETINE 20 PCH
capsules**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 7 juli 2021

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 22

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30°C.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking en andere instructies

Transparante PVC/PVdC blister afgedicht met aluminiumfolie of in witte ondoorzichtige PVC/PVdC blister afgedicht met aluminiumfolie.

Fluoxetine 20 PCH is verpakt in blisterverpakkingen à 12, 14, 20, 28, 30, 50, 60, 70, 90, 98, 100 en 500 (alleen ziekenhuisverpakking) capsules.

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

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen bijzondere vereisten.

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

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nederland

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

RVG 24467

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

**FLUOXETINE 20 PCH
capsules**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Datum : 7 juli 2021

Bladzijde : 23

Datum van eerste verlening van de vergunning: 12 november 1999

Datum van laatste verlenging: 2 december 2008

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste volledige herziening: 15 juli 2021, wijzigingen in de rubrieken 2, 3, 4.1-4.6, 4.8, 5, 6.1, 6.4, 6.5 en 9.

0721.17v.LD