

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Fluoxetine CF 20 , dispergeerbare tabletten 20 mg	RVG 24609	
20 mg fluoxetine		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1 / 1 van 19

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Fluoxetine CF 20, dispergeerbare tabletten 20 mg

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke dispergeerbare tablet bevat 22,40 mg fluoxetinehydrochloride overeenkomend met 20 mg fluoxetine. Hulpstof met bekend effect: Elke tablet bevat 146,60 mg lactosemonohydraat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Dispergeerbare tablet

Witte ronde tablet met aan beide zijden een breukstreep.
De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Volwassenen

- Ernstige depressieve episoden
- Obsessief-compulsieve stoornis
- Boulimia nervosa: Fluoxetine CF 20 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 reageert op 4-6 sessies psychische therapie. Antidepressieve medicatie dient alleen in combinatie met gelijktijdige psychische therapie aan een kind of jongere met matige tot ernstige depressie aangeboden te worden.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Ernstige depressieve episoden

Volwassenen en ouderen: Een dosering van 20 mg per dag wordt aanbevolen.

De dosering dient binnen 3-4 weken na aanvang van de behandeling en later indien men van mening is dat het klinisch nodig is, beoordeeld en indien nodig aangepast te worden. Hoewel het risico op

Department of Regulatory Affairs	Date: 08-2024	Authorisation	Disk: JW/040119	Rev. 16.0	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	---------------------------	------------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Fluoxetine CF 20 , dispergeerbare tabletten 20 mg	RVG 24609	
20 mg fluoxetine		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1 / 2 van 19

ongewenste werkingen bij hogere doseringen kan toenemen, kan de dosering bij sommige patiënten met onvoldoende respons op 20 mg geleidelijk verhoogd worden tot maximaal 60 mg (zie rubriek 5.1). Dosisaanpassingen moeten zorgvuldig op de individuele patiënt afgestemd worden, om patiënten op een zo laag mogelijke effectieve dosering te houden.

Patiënten met een depressie dienen gedurende een voldoende lange periode van ten minste 6 maanden behandeld te worden, om ervoor te zorgen dat ze vrij van symptomen zijn.

Obsessief-compulsieve stoornis

Volwassenen en ouderen: De aanbevolen dosering is 20 mg per dag. Hoewel het risico op bijwerkingen bij sommige patiënten toe kan nemen bij doseringen hoger dan 20 mg per dag, kan de dosis bij een onvoldoende respons na twee weken op 20 mg geleidelijk verhoogd worden tot een maximum van 60 mg.

Indien binnen 10 weken geen verbetering wordt waargenomen, moet de behandeling met fluoxetine worden heroverwogen. Wanneer een goede therapeutische respons bereikt is, kan de behandeling worden voortgezet met een op de individuele patiënt afgestemde dosering.

Hoewel er geen systematische onderzoeken gedaan zijn naar het antwoord op de vraag hoe lang behandeling met fluoxetine moet worden voortgezet, is de obsessief-compulsieve stoornis (OCS) een chronische aandoening en is het redelijk om voortzetting na 10 weken te overwegen 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 gedragstherapie bij patiënten die goed op farmacotherapie reageren.

De werkzaamheid op langere termijn (meer dan 24 weken) is bij OCS niet vastgesteld.

Boulimia nervosa

Volwassenen en ouderen: Een dosering van 60 mg per dag wordt aanbevolen.

De werkzaamheid op langere termijn (meer dan 3 maanden) is bij boulimia nervosa niet vastgesteld.

Alle indicaties

Volwassenen: De aanbevolen dosering kan worden verhoogd of verlaagd. Naar doseringen hoger dan 80 mg per dag is geen systematisch onderzoek verricht. Fluoxetine kan als een enkele dosis of verdeeld over meerdere doses per dag worden toegediend.

Na beëindiging van de toediening blijven de actieve bestanddelen van het geneesmiddel nog wekenlang in het lichaam aanwezig. Hier dient rekening mee gehouden te worden bij het starten of stoppen van de behandeling.

Pediatrische patiënten

Kinderen en adolescenten van 8 jaar en ouder (matige tot ernstige depressieve episoden):

De behandeling dient gestart en gecontroleerd te worden onder supervisie van een specialist. De startdosering is 10 mg per dag. Dosisaanpassingen moeten zorgvuldig afgestemd worden op de individuele patiënt, om de patiënt op een zo laag mogelijke effectieve dosering te houden.

Department of Regulatory Affairs	Date: 08-2024	Authorisation	Disk: JW/040119	Rev. 16.0	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	---------------------------	------------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Fluoxetine CF 20 , dispergeerbare tabletten 20 mg	RVG 24609	
20 mg fluoxetine		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1 / 3 van 19

Na 1 tot 2 weken kan de dosering verhoogd worden tot 20 mg per dag. Er is minimale ervaring uit klinisch onderzoek met doseringen hoger dan 20 mg per dag. Er is alleen beperkte informatie over behandelingen langer dan 9 weken.

Kinderen met een laag gewicht: Omdat plasmaspiegels hoger zijn bij kinderen met een laag gewicht, kan het therapeutische effect mogelijk met lagere doseringen bereikt worden (zie rubriek 5.2).

Bij pediatrische patiënten die reageren op de behandeling moet de behandelingsbehoefte na 6 maanden opnieuw beoordeeld worden. Als er binnen 9 weken geen klinische verbetering gezien wordt, moet de behandeling heroverwogen worden.

Onthoudingsverschijnselen na het stopzetten van een SSRI

Plotseling staken dient vermeden te worden. Wanneer de behandeling met Fluoxetine CF 20 mg gestopt wordt, moet de dosering geleidelijk verlaagd worden gedurende een periode van tenminste 1-2 weken om het risico op onthoudingsverschijnselen te verminderen (zie rubrieken 4.4 en 4.8). Als onverdraagbare symptomen optreden na een dosisverlaging of tijdens het stopzetten van de behandeling, kan overwogen worden om de voorafgaande voorgeschreven dosering weer te gebruiken. Vervolgens kan de arts de dosisverlaging voortzetten, maar in een geleidelijker tempo.

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.

Leverfunctiestoornissen: Men dient een lagere of minder frequente dosering (bijv. 20 mg om de dag) te overwegen bij patiënten met leverfunctiestoornissen (zie rubriek 5.2) of bij patiënten bij wie gelijktijdige toediening van andere geneesmiddelen het risico van een interactie met Fluoxetine CF 20 (zie rubriek 4.5) in zich bergt.

Wijze van toediening

Uitsluitend bestemd voor orale toediening.

Fluoxetine kan tijdens of tussen de maaltijden door ingenomen worden. Fluoxetine CF 20 mg dispergeerbare tabletten kunnen in hun geheel met water of uiteengevallen in water ingeslikt worden. De verkregen suspensie wordt meteen en volledig ingeslikt.

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 monoamine-oxidaseremmers (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

Suicide-gerelateerd gedrag (suïcidepoging en suïcidale gedachten) en vijandigheid (voornamelijk agressie, oppositioneel gedrag en woede) werden vaker waargenomen in klinische onderzoeken met

Department of Regulatory Affairs	Date: 08-2024	Authorisation	Disk: JW/040119	Rev. 16.0	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	---------------------------	------------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Fluoxetine CF 20 , dispergeerbare tabletten 20 mg	RVG 24609	
20 mg fluoxetine		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1 / 4 van 19

kinderen en adolescenten die met antidepressiva behandeld werden in vergelijking met degenen die met placebo behandeld werden. Fluoxetine CF 20 dient alleen gebruikt te worden bij kinderen en adolescenten van 8 tot 18 jaar voor de behandeling van matige tot ernstige depressieve episoden en mag niet voor andere indicaties gebruikt worden.

Als er niettemin, op basis van klinische noodzaak, besloten wordt om te behandelen, moet de patiënt zorgvuldig gecontroleerd worden op het optreden van suïcidale verschijnselen. Daarnaast zijn er alleen beperkte gegevens beschikbaar over effecten op de veiligheid op lange termijn, zoals effecten op de groei, seksuele rijping en cognitieve, emotionele en gedragsontwikkeling (zie rubriek 5.3).

In een 19-weeken durend klinisch onderzoek werden afgenomen lengte- en gewichtstoename geobserveerd bij kinderen en adolescenten die behandeld werden met fluoxetine (zie rubriek 4.8). Het is niet vastgesteld of er een effect is op het bereiken van een normale volwassen lengte. De mogelijkheid van een vertraging van de puberteit kan niet worden uitgesloten (zie rubrieken 5.3 en 4.8). Daarom moeten de groei en pubertaire ontwikkeling (lengte, gewicht en TANNER stadiëring) gecontroleerd worden tijdens en na afloop van de behandeling met fluoxetine. Als een van beide vertraagd is, moet verwijzing naar een kinderarts overwogen worden.

In pediatrie onderzoeken werden manie en hypomanie vaak gemeld (zie rubriek 4.8). Daarom wordt regelmatige controle op het optreden van manie/hypomanie aanbevolen. Fluoxetine moet gestopt worden bij een patiënt die in een manische periode terechtkomt.

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

Huiduitslag en allergische reacties: huiduitslag, anafylactoïde reacties en progressieve systemische reacties, die soms ernstig waren (aan de huid, nieren, lever of longen) zijn gemeld. Indien huiduitslag of andere overgevoeligheidsverschijnselen optreden waarvoor geen etiologie kan worden gevonden, dient de behandeling met fluoxetine te worden gestaakt.

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 convulsies in de anamnese met voorzichtigheid te worden gestart.

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 onstabiele convulsieve stoornissen/epilepsie, en patiënten met beheersbare epilepsie dienen zorgvuldig te worden gecontroleerd (zie rubriek 4.5).

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.

Manie: Bij patiënten met manie/hypomanie in de anamnese dienen antidepressiva met voorzichtigheid te worden gebruikt. Zoals voor alle antidepressiva geldt, dient de medicatie met fluoxetine te worden gestaakt indien een patiënt in een manische periode terecht komt.

Lever-/nierfunctie: Fluoxetine wordt uitgebreid gemetaboliseerd door de lever en wordt door de nieren uitgescheiden. Bij patiënten met een significant verminderde leverfunctie wordt een lagere dosering,

Department of Regulatory Affairs	Date: 08-2024	Authorisation	Disk: JW/040119	Rev. 16.0	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	---------------------------	------------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Fluoxetine CF 20 , dispergeerbare tabletten 20 mg	RVG 24609	
20 mg fluoxetine		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1 / 5 van 19

bijvoorbeeld toediening om de dag, aanbevolen. Bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (glomerulaire filtratiesnelheid < 10 ml/min) die een dialysebehandeling nodig hebben, 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 die een normale nierfunctie hebben.

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).

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)

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.

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.

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 hyperglykemie ontwikkeld. Het kan noodzakelijk zijn de dosering van insuline en/of orale antidiabetica aan te passen.

Suicide/suïcidale gedachten of verergering van de aandoening

Depressie wordt geassocieerd met een verhoogd risico op suïcidale gedachten, zelfverwonding en suïcide (aan suïcide gerelateerde gebeurtenissen). Dit risico blijft bestaan tot een significante remissie optreedt. Omdat het mogelijk is dat gedurende de eerste paar weken of langer geen verbetering optreedt, moeten patiënten zeer goed gevolgd worden tot een dergelijke verbetering wel optreedt. Het is algemene klinische ervaring 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 deze condities comorbide zijn met episodes van depressie in engere zin. Dezelfde voorzorgsmaatregelen die in acht worden genomen bij de behandeling van patiënten met ernstige depressieve stoornis moeten daarom in acht worden genomen bij de behandeling van patiënten met andere psychiatrische aandoeningen.

Van patiënten met een voorgeschiedenis van aan suïcide gerelateerde gebeurtenissen, of patiënten die voorafgaand aan het begin van de behandeling een significante mate van suïcidale ideeën vertonen, is bekend dat ze een groter risico lopen op het ontwikkelen van suïcidale gedachten of suïcidepogingen en deze patiënten moeten tijdens de behandeling zeer goed gevolgd worden. Een meta-analyse van placebo-gecontroleerde klinische onderzoeken naar antidepressiva bij volwassen patiënten met psychiatrische

Department of Regulatory Affairs	Date: 08-2024	Authorisation	Disk: JW/040119	Rev. 16.0	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	---------------------------	------------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Fluoxetine CF 20 , dispergeerbare tabletten 20 mg	RVG 24609	
20 mg fluoxetine		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1 / 6 van 19

stoornissen toonde een toegenomen risico op suïcidaal gedrag bij het gebruik van antidepressiva aan vergeleken met placebo bij patiënten jonger dan 25 jaar oud.

Patiënten, in het bijzonder hoog-risico patiënten, dienen nauwkeurig gevolgd te worden tijdens behandeling met deze geneesmiddelen, in het bijzonder in het begin van de behandeling en na dosisaanpassingen. Patiënten (en zorgverleners van patiënten) moeten op de hoogte worden gebracht van de noodzaak om te letten op elke klinische verergering, suïcidaal gedrag of suïcidale gedachten en ongewone gedragsveranderingen en de noodzaak om onmiddellijk medisch advies in te winnen als deze symptomen zich voordoen.

Akathisie/psychomotore onrust: Het gebruik van fluoxetine is in verband gebracht met de ontwikkeling van akathisie, dat gekenmerkt wordt door een subjectief onprettig of lastig gevoel van onrust en de behoefte om vaak te moeten bewegen, samen met het onvermogen om stil te zitten of te staan. Dit kan vooral in de eerste paar weken van de behandeling optreden. Bij patiënten die deze symptomen ontwikkelen, kan dosisverhoging schadelijk zijn.

Hemorragie: Er is melding gemaakt van abnormale huidbloedingen, zoals ecchymose en purpura, in samenhang met het gebruik van SSRI's. Ecchymose is sporadisch gemeld tijdens de behandeling met fluoxetine. Andere bloedingen (bijv. gynaecologische, gastro-intestinale en andere mucosale of cutane bloedingen) zijn slechts zelden gemeld. SSRI's/SNRI's kunnen het risico op postpartumbloeding verhogen (zie rubriek 4.6, 4.8).

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten die SSRI's gebruiken, met name in combinatie met orale anticoagulantia, geneesmiddelen die de trombocytenfunctie beïnvloeden (bijv. atypische antipsychotica zoals clozapine, fenothiazinen, de meeste tricyclische antidepressiva, aspirines, NSAID's) of andere geneesmiddelen die de kans op bloedingen kunnen vergroten, alsmede bij patiënten met bloedingsneigingen in hun anamnese (zie rubriek 4.5).

Onthoudingsverschijnselen na het stoppen van SSRI-behandeling

Onthoudingsverschijnselen na het staken van de behandeling komen vaak voor, vooral als er plotseling gestopt wordt (zie rubriek 4.8). In klinische onderzoeken werden bij ongeveer 60% van de patiënten bijwerkingen waargenomen na het stoppen van de behandeling in zowel de fluoxetine- als placebogroep. Van deze bijwerkingen waren 17% in de fluoxetiegroep en 12% in de placebogroep ernstig van aard.

Het risico op onthoudingsverschijnselen kan afhankelijk zijn van verschillende factoren, waaronder de duur en dosering van de behandeling en de snelheid van dosisvermindering. Duizeligheid, zintuiglijke verstoringen (waaronder paresthesieën), slaapstoornissen (waaronder insomnia en intense dromen), asthenie, agitatie of onrust, misselijkheid en/of braken, tremor en hoofdpijn zijn de meest gemelde klachten. Deze symptomen zijn over het algemeen mild tot matig, maar bij sommige patiënten kunnen ze ernstig van aard zijn. Ze treden meestal op tijdens de eerste paar dagen na het staken van de behandeling, maar er zijn zeer zeldzame meldingen van deze symptomen bij patiënten die per ongeluk een dosis gemist hebben. Over het algemeen zijn deze symptomen tijdelijk en verdwijnen ze binnen 2 weken, hoewel ze bij sommige patiënten langer aanwezig kunnen zijn (2-3 maanden of langer). Het wordt daarom aangeraden om Fluoxetine CF 20 mg geleidelijk af te bouwen gedurende een periode van tenminste één tot twee weken, in overeenstemming met de behoeften van de patiënt (zie "Onthoudingsverschijnselen na het stopzetten van een SSRI" in rubriek 4.2).

Department of Regulatory Affairs	Date: 08-2024	Authorisation	Disk: JW/040119	Rev. 16.0	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	---------------------------	------------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Fluoxetine CF 20 , dispergeerbare tabletten 20 mg	RVG 24609	
20 mg fluoxetine		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1 / 7 van 19

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.

Serotoninesyndroom of op het maligne neuroleptisch syndroom gelijkende reacties

In zeldzame gevallen is melding gemaakt van serotoninesyndroom of van op het maligne neuroleptisch syndroom gelijkende reacties tijdens de behandeling met fluoxetine, vooral wanneer fluoxetine werd toegediend in combinatie met andere serotonerge middelen (o.a. L-tryptofaan en buprenorfine) en/of neuroleptica (zie rubriek 4.5). Aangezien deze syndromen kunnen leiden tot een mogelijk levensbedreigende toestand, dient men de behandeling met fluoxetine te staken indien dergelijke reacties optreden (deze worden gekenmerkt door clusters van symptomen zoals hyperthermie, stijfheid, myoklonieën, instabiliteit van het autonome zenuwstelsel met mogelijke snelle fluctuatie van de vitale functies, veranderingen in de mentale gesteldheid, zoals verwardheid, prikkelbaarheid en extreme agitatie die zich kan ontwikkelen tot delirium en coma). In zulke gevallen moet ondersteunende symptomatische behandeling worden ingezet.

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

Er zijn enkele gevallen van ernstige en soms fatale reacties gemeld bij patiënten bij wie een SSRI werd toegediend in combinatie met een irreversibele niet-selectieve monoamine-oxidaseremmer (MAOI). Deze gevallen presenteerden zich met symptomen die leken op het serotoninesyndroom (wat verward kan worden met (of gediagnostiseerd kan worden als) het neuroleptisch maligne syndroom. Bij patiënten die dergelijke reacties ondervinden kunnen cyproheptadine of dantroleen een gunstige invloed hebben. Enkele symptomen van een geneesmiddeleninteractie met een MAOI zijn: hyperthermie, stijfheid, myoclonus, autonome instabiliteit, soms met snelle fluctuatie van levensfuncties, veranderingen in de mentale gesteldheid, zoals verwardheid, prikkelbaarheid en extreme agitatie die zich kan ontwikkelen tot delirium en coma.

Daarom is fluoxetine gecontra-indiceerd in combinatie met een niet-selectieve irreversibele MAOI (zie rubriek 4.3). Vanwege het twee weken durende effect van de laatstgenoemde behandeling, mag de behandeling met fluoxetine pas 2 weken nadat een irreversibele MAOI gestopt is, gestart worden. Eveneens dienen er tenminste 5 weken verstreken te zijn na het stoppen van de behandeling met fluoxetine, voordat een irreversibele niet-selectieve MAOI gestart wordt.

Seksuele disfunctie

Selectieve serotonine heropnameremmers (SSRI's)/serotonine noradrenaline-heropnameremmers (SNRI'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/SNRI.

Dit geneesmiddel bevat lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Halfwaardetijd: Bij overweging van mogelijke 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).

Department of Regulatory Affairs	Date: 08-2024	Authorisation	Disk: JW/040119	Rev. 16.0	Approved MEB
----------------------------------	----------------------	----------------------	---------------------------	------------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Fluoxetine CF 20 , dispergeerbare tabletten 20 mg	RVG 24609	
20 mg fluoxetine		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1 / 8 van 19

Gecontra-indiceerde combinaties

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

Deze gevallen presenteerden zich met symptomen die leken op het serotoninesyndroom (wat verward kan worden met (of gediagnostiseerd kan worden als) het neuroleptisch maligne syndroom. Bij patiënten die dergelijke reacties ondervinden kunnen cyproheptadine of dantroleen een gunstige invloed hebben. Enkele symptomen van een geneesmiddeleninteractie met een MAOI zijn: hyperthermie, stijfheid, myoclonus, autonome instabiliteit, soms met snelle fluctuatie van levensfuncties, veranderingen in de mentale gesteldheid, zoals verwardheid, prikkelbaarheid en extreme agitatie die zich kan ontwikkelen tot delirium en coma.

Daarom is fluoxetine gecontra-indiceerd in combinatie met een niet-selectieve irreversibele MAOI (zie rubriek 4.3). Vanwege het twee weken durende effect van de laatstgenoemde behandeling, mag de behandeling met fluoxetine pas 2 weken nadat een irreversibele MAOI gestopt is, gestart worden. Eveneens dienen er tenminste 5 weken verstreken te zijn na het stoppen van de behandeling met fluoxetine, voordat een irreversibele niet-selectieve MAOI gestart wordt.

Metoprolol gebruikt bij hartfalen: Het risico op bijwerkingen van metoprolol inclusief excessieve bradycardie, kan toegenomen zijn vanwege de remming van het metabolisme ervan 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 het 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 inclusief linezolid en methylthioninium (methyleenblauw): Risico op het serotoninesyndroom inclusief diarree, tachycardie, zweten, tremor, verwardheid of coma. Indien gelijktijdig gebruik van deze middelen met fluoxetine niet kan worden vermeden, dient klinische controle plaats te vinden en dienen de gelijktijdig toegediende geneesmiddelen met de lagere aanbevolen dosis gestart te worden (zie rubriek 4.4).

Mequitazine: Risico op bijwerkingen van mequitazine (zoals QT-verlenging) kan toegenomen zijn vanwege de remming van het metabolisme ervan door fluoxetine.

Combinaties die voorzorgsmaatregelen vereisen

Department of Regulatory Affairs	Date: 08-2024	Authorisation	Disk: JW/040119	Rev. 16.0	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	---------------------------	------------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Fluoxetine CF 20 , dispergeerbare tabletten 20 mg	RVG 24609	
20 mg fluoxetine		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1 / 9 van 19

Fenytaine: Bij gebruik in combinatie met fluoxetine zijn veranderingen in de bloedspiegels waargenomen. In enkele gevallen zijn toxiciteitsverschijnselen opgetreden. Men dient te overwegen om voor het gelijktijdig te gebruiken middel een behoudend titratieschema te volgen en om de klinische toestand goed in de gaten te houden.

Serotonerge geneesmiddelen (lithium, buprenorfine, tramadol, triptanen, tryptofaan, selegiline (MAOI-B), Sint Janskruid (Hypericum perforatum)): Er zijn meldingen geweest van mild serotoninesyndroom bij het gelijktijdig gebruik van SSRI's met geneesmiddelen die ook serotonerge effecten hebben. Daarom dient men bij het gelijktijdig gebruik van fluoxetine met deze geneesmiddel voorzichtigheid te betrachten met nauwgezetere en frequentere klinische controles (zie rubriek 4.4).

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

Andere geneesmiddelen die worden gemetaboliseerd door CYP2D6: Fluoxetine is een sterke remmer van het CYP2D6 enzym, daarom kan gelijktijdige behandeling met geneesmiddelen die ook door dit enzym, worden gemetaboliseerd, leiden tot geneesmiddelinteracties, met name bij die geneesmiddelen die een smalle therapeutische bandbreedte hebben (zoals flecaïnide, propafenon en nebivolol) en die waarbij titratie plaatsvindt, maar ook bij atomoxetine, carbamazepine, tricyclische antidepressiva en risperidon. Ze dienen gestart te worden op of aangepast te worden naar de ondergrens van het doseringsinterval. Dit is mogelijk ook van toepassing als fluoxetine in de afgelopen 5 weken is gebruikt.,

Geneesmiddelen die de homeostase beïnvloeden (orale anticoagulantia, ongeacht het werkingsmechanisme, plaatjesaggregatieremmers inclusief aspirine en NSAID's): Risico op toegenomen bloedingen. Klinische controle en meer frequente controle van de INR dient plaats te vinden bij orale anticoagulantia. Een aangepaste dosering tijdens de behandeling met fluoxetine en nadat fluoxetine is gestopt, kan gepast zijn (zie rubrieken 4.4 en 4.8)

Cyproheptadine: Er zijn individuele meldingen gedaan van verminderd antidepressief effect van fluoxetine bij gebruik in combinatie met cyproheptadine.

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

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

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Department of Regulatory Affairs	Date: 08-2024	Authorisation	Disk: JW/040119	Rev. 16.0	Approved MEB
----------------------------------	---------------	---------------	-----------------	-----------	--------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Fluoxetine CF 20 , dispergeerbare tabletten 20 mg	RVG 24609	
20 mg fluoxetine		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1 / 10 van 19

Zwangerschap:

De uitkomsten van een groot aantal aan fluoxetine blootgestelde zwangerschappen leveren geen aanwijzingen op voor teratogene effecten.

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 baby 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 persisterende 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.

Hoewel fluoxetine tijdens de zwangerschap gebruikt kan worden, moet echter wel voorzichtigheid worden betracht, vooral tijdens de laatste zwangerschapsfase en direct voor aanvang van de weeën, aangezien sommige andere werkingen bij pasgeborenen zijn gemeld: geïrriteerdheid, tremor, hypotonie, aanhoudend huilen, moeite met zuigen of met slapen.

Deze symptomen kunnen wijzen op zowel serotonerge effecten als 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, 4.8).

Borstvoeding:

Van fluoxetine en zijn metabooliet norfluoxetine is bekend dat zij worden uitgescheiden in de moedermelk bij de mens. Er zijn bijwerkingen gemeld bij zuigelingen die borstvoeding ontvingen. Indien de behandeling met fluoxetine als noodzakelijk wordt beschouwd, dient men te overwegen om af te zien van borstvoeding. Als de borstvoeding echter wordt voortgezet, dient de laagst mogelijke effectieve dosering te worden voorgeschreven.

Vruchtbaarheid:

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

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

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

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

Fluoxetine CF 20 heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Hoewel van fluoxetine bij gezonde vrijwilligers geen effect op de psychomotorische capaciteiten is aangetoond, kan elk psychoactief geneesmiddel het beoordelingsvermogen of de vaardigheden negatief beïnvloeden. Patiënten moet worden geadviseerd het autorijden of het bedienen

Department of Regulatory Affairs	Date: 08-2024	Authorisation	Disk: JW/040119	Rev. 16.0	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	---------------------------	------------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Fluoxetine CF 20 , dispergeerbare tabletten 20 mg	RVG 24609	
20 mg fluoxetine		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1 / 11 van 19

van gevaarlijke machines te vermijden totdat ze er redelijk zeker van zijn dat hun prestaties niet worden beïnvloed.

4.8 Bijwerkingen

a) Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meest vaak gemelde bijwerkingen bij met fluoxetine behandelde patiënten zijn hoofdpijn, misselijkheid, slaperigheid, vermoeidheid en diarree. Bijwerkingen kunnen in de loop van de behandeling verminderen in intensiteit en frequentie en leiden in het algemeen niet tot beëindiging van de behandeling.

b) Lijst van bijwerkingen

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

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

In deze rubriek zijn de frequenties van bijwerkingen als volgt gedefinieerd: Zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

Zelden: trombocytopenie, neutropenie, leukopenie

Immuunsysteemaandoeningen

Zelden: anafylactoïde reacties, serumziekte

Endocriene aandoeningen:

Zelden: Inadequate secretie van antidiuretisch hormoon

Voedings- en stofwisselingsstoornissen

Vaak: verminderde eetlust¹

Zelden: hyponatriëmie (met inbegrip van een serumnatriumgehalte onder 110 mmol/l)*

Psychische stoornissen

Zeer vaak: slaperigheid²

Vaak: angst, nervositeit, rusteloosheid, spanning, afgenomen libido³, slaapstoornis, abnormale dromen⁴

Soms: depersonalisatie, abnormale gedachten, vrolijke stemming, euforie, abnormaal orgasme⁵, bruxisme, suïcidale gedachten en gedrag⁶

Zelden: hypomanie, manie, hallucinaties, agitatie, paniekaanvallen, verwardheid, dysphemie, agressie

Niet bekend: verminderde concentratie

Zenuwstelselaandoeningen

Zeer vaak: hoofdpijn

Vaak: aandachtsstoornis, duizeligheid, dysgeusie, lethargie, slaperigheid⁷, tremor

Department of Regulatory Affairs	Date: 08-2024	Authorisation	Disk: JW/040119	Rev. 16.0	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	---------------------------	------------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Fluoxetine CF 20 , dispergeerbare tabletten 20 mg	RVG 24609	
20 mg fluoxetine		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1 / 12 van 19

Soms: psychomotore hyperactiviteit, dyskinesie, ataxie, evenwichtsstoornis, myoclonus, geheugenstoornis
Zelden: convulsies, akathisie (zie rubriek 4.4), buccoglossaal syndroom, serototine syndroom

Oogaandoeningen

Vaak: vertroebelde visus
Soms: mydriasis

Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen

Soms: tinnitus

Hartaandoeningen

Vaak: palpitations
Zelden: ventriculaire aritmie waaronder torsade de pointes, QT-verlenging in het electrocardiogram

Bloedvataandoeningen

Vaak: flushes⁸
Soms: hypotensie
Zelden: vasculitis, vasodilatatie

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Vaak: geeuwen
Soms: dyspnoe, epistaxis
Zelden: faryngitis, longaandoeningen (ontstekingsprocessen van diverse histopathologie en/of fibrose)⁹

Maagdarmsstelselaandoeningen

Zeer vaak: diarree, misselijkheid
Vaak: braken, dyspepsie, droge mond
Soms: slikstoornis, gastrointestinale bloedingen¹⁰
Zelden: oesophageale pijn

Lever- en galaandoeningen

Zelden: idiosyncratische hepatitis

Huid- en onderhuidaandoeningen

Vaak: huiduitslag¹¹, urticaria, pruritus, hyperhidrosis
Soms: alopecia, verhoogde gevoeligheid voor blauwe plekken, koud zweet
Zelden: angioedeem, ecchymose, lichtgevoelighedsreactie, purpura, erythema multiforme die kan uitmonden in Stevens-Johnsons-syndroom of toxische epidermale necrolyse (syndroom van Lyell)

Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen

Vaak: arthralgie
Soms: spiertrekkingen
Zelden: myalgie

Nier- en urinewegaandoeningen

Vaak: frequent urineren¹²
Soms: dysurie

Department of Regulatory Affairs	Date: 08-2024	Authorisation	Disk: JW/040119	Rev. 16.0	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	---------------------------	------------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Fluoxetine CF 20 , dispergeerbare tabletten 20 mg	RVG 24609	
20 mg fluoxetine		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1 / 13 van 19

Zelden: urineretentie, stoornis bij het plassen

Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen

Vaak: gynaecologische bloedingen¹³, erectiele dysfunctie, ejaculatie stoornis¹⁴

Soms: seksuele dysfunctie

Zelden: galactorroe, hyperprolactinemie, priapisme

Niet bekend: postpartumbloeding*

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Zeer vaak: vermoeidheid¹⁵

Vaak: zich zenuwachtig voelen, verkoudheid

Soms: malaise, zich abnormaal voelen, het koud hebben, het warm hebben

Zelden: slijmvlies bloedingen

Onderzoeken

Vaak: gewichtsafname

Zelden: toegenomen transaminasen, toegenomen gamma-glutamyltransferase

* Hyponatriëmie is zelden gerapporteerd en leek na beëindiging van fluoxetine reversibel te zijn. Sommige gevallen waren mogelijk het gevolg van het syndroom van inadequate secretie van antidiuretisch hormoon. Het merendeel van de meldingen had betrekking op oudere patiënten en patiënten die diuretica gebruikten of anderszins een laag circulerend volume hadden.

¹ waaronder anorexie

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

³ waaronder verlies van libido

⁴ waaronder nachtmerries

⁵ waaronder anorgasmie

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

⁷ waaronder hypersomnie, sedatie

⁸ waaronder opvliegers

⁹ waaronder atelactasis, interstitiële longziekten pneumonie

¹⁰ waaronder het meest frequent tandvleesbloeding, haematemesis, bloed in de ontlasting, rectale bloeding, diarree met bloeding, melaena en maagzweerbloeding

¹¹ waaronder erythem, exfoliatieve huiduitslag, huiduitslag door hitte, huiduitslag, erythemateuze huiduitslag, folliculaire huiduitslag, gegeneraliseerde huiduitslag, maculaire huiduitslag, maculair-papulaire huiduitslag, morbilliforme huiduitslag, papulaire huiduitslag, jeukende huiduitslag, huiduitslag met blaasjesvorming, huiduitslag met erythem rond de navel

¹² waaronder pollakisurie

¹³ waaronder cervix hemorrhagie, uteriene disfunctie, uteriene bloedingen, genitale hemorrhagie, abnormale neiging tot uterusbloeding, menorrhagie, metrorrhagie, polymenorrhoe, postmenopausale hemorrhagie, uterine hemorrhagie, vaginale hemorrhagie

¹⁴ waaronder onvermogen tot ejaculatie, ejaculatiestoornis, premature ejaculatie, uitgestelde ejaculatie, retrograde ejaculatie

¹⁵ waaronder asthenie

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

Department of Regulatory Affairs	Date: 08-2024	Authorisation	Disk: JW/040119	Rev. 16.0	Approved MEB
----------------------------------	---------------	---------------	-----------------	-----------	--------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Fluoxetine CF 20 , disperseerbare tabletten 20 mg	RVG 24609	
20 mg fluoxetine		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1 / 14 van 19

c) Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Suicide/suïcidale gedachten of verslechtering van de klinische toestand: Er zijn gevallen van suïcidale ideevorming en suïcidaal gedrag gemeld tijdens de behandeling met fluoxetine of vlak na het stoppen van de behandeling (zie rubriek 4.4).

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.

Onthoudingsverschijnselen na het stoppen van fluoxetine behandeling

Het staken van fluoxetine (vooral bij plotseling staken) kan vaak leiden tot onthoudingsverschijnselen. Duizeligheid, gevoelsstoornissen (waaronder paresthesie), slaapstoornissen (waaronder slapeloosheid en intense dromen), asthenie, agitatie of angst, misselijkheid en/of overgeven, tremor en hoofdpijn zijn de meest gemelde bijwerkingen. Over het algemeen zijn deze gebeurtenissen mild tot matig en tijdelijk van aard; bij sommige patiënten kunnen ze echter ernstig en langdurig van aard zijn (zie rubriek 4.4). Het wordt daarom aangeraden om, indien behandeling met fluoxetine niet meer noodzakelijk is, de behandeling geleidelijk te stoppen door de dosering af te bouwen (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

c) Pediatriche patiënten (zie rubrieken 4.4 en 5.1)

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

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

De veiligheid van fluoxetine is niet systematisch vastgesteld voor chronische behandeling gedurende meer dan 19 weken.

Na 19 weken behandeling waren pediatriche proefpersonen, die in klinisch onderzoeksverband behandeld werden met fluoxetine, gemiddeld 1,1 cm minder gegroeid (p=0,004) en 1,1 kg minder in gewicht toegenomen (p=0,008) dan personen die placebo kregen. Geïsoleerde gevallen van groeiachterstand zijn ook tijdens klinisch gebruik gemeld.

Geïsoleerde gevallen van bijwerkingen die mogelijk wijzen op een vertraagde seksuele rijping of seksuele dysfunctie zijn tijdens klinisch gebruik bij kinderen en jongeren gemeld.

Fluoxetine was in pediatriche klinische onderzoeken ook geassocieerd met een vermindering in de alkalische fosfatasespiegels.

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.

Department of Regulatory Affairs	Date: 08-2024	Authorisation	Disk: JW/040119	Rev. 16.0	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	---------------------------	------------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Fluoxetine CF 20 , dispergeerbare tabletten 20 mg	RVG 24609	
20 mg fluoxetine		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1 / 15 van 19

Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Symptomen

Gevalen van overdosering van uitsluitend fluoxetine vertonen doorgaans een mild verloop. Bij overdosering zijn onder meer de volgende symptomen waargenomen: misselijkheid, braken, convulsies, cardiovasculaire dysfunctie, uiteenlopend van asymptomatische aritmieën (waaronder nodaal ritme en ventriculaire aritmie) of ECG-veranderingen die wijzen op QTc-verlenging tot hartstilstand (waaronder zeer zeldzame gevallen van torsade des pointes), pulmonale dysfunctie en kenmerken van veranderd bewustzijnsniveau, variërend van opwinding tot coma. Sterfgevallen als gevolg van overdosering van uitsluitend fluoxetine hebben zich uiterst sporadisch voorgedaan. Bewaking van hart- en vitale functies wordt aanbevolen, evenals algemene symptomatische en ondersteunende maatregelen. Een specifiek antidotum is niet bekend.

Behandeling

Van geforceerde diurese, dialyse, hemodialyse 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. Bij de behandeling van overdosering dient men er rekening mee te houden dat er meer geneesmiddelen in het spel kunnen zijn. Bij patiënten die buitensporige hoeveelheden van een tricyclisch antidepressivum hebben ingenomen, kan intensieve medische observatie voor langere duur noodzakelijk zijn, indien zij tevens fluoxetine gebruiken of recentelijk hebben gebruikt.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Antidepressiva, selectieve serotonine-heropnameremmers.
ATC-code: N06AB03

Fluoxetine is een selectieve remmer van de heropname van serotonine; deze functie is waarschijnlijk bepalend voor het werkingsmechanisme. Fluoxetine heeft praktisch geen affiniteit voor receptoren zoals de α 1-, α 2- en β -adrenerge, serotonerge, dopaminerge, histamine-H₁- , muscarine- en GABA-receptoren.

Ernstige depressieve episoden: Er zijn klinische onderzoeken uitgevoerd met zowel een placebo- als een actieve controlegroep bij patiënten met ernstige depressieve episoden. Fluoxetine bleek, gemeten met de Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D), significant effectiever dan placebo. In deze onderzoeken gaf fluoxetine een significant hoger responspercentage (respons gedefinieerd als een afname van tenminste 50% in de HAM-D score) en percentage remissie, vergeleken met placebo.

Dosis-respons: In de vaste dosisstudies bij patiënten met een ernstige depressie werd een vlakke dosis-respons curve gevonden, die geen aanwijzingen geeft voor een voordeel wat betreft werkzaamheid van doseringen, die hoger zijn dan aanbevolen. Klinische ervaring laat echter zien dat optitratie voor sommige patiënten mogelijk heilzaam kan zijn.

Department of Regulatory Affairs	Date: 08-2024	Authorisation	Disk: JW/040119	Rev. 16.0	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	---------------------------	------------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Fluoxetine CF 20 , dispergeerbare tabletten 20 mg	RVG 24609	
20 mg fluoxetine		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1 / 16 van 19

Obsessief-compulsieve stoornis: In kortlopende onderzoeken (minder dan 24 weken) bleek fluoxetine significant effectiever dan placebo. Bij een dosering van 20 mg per dag was een therapeutisch effect meetbaar, maar hogere doseringen (40 of 60 mg per dag) leverden een hoger responspercentage op. De werkzaamheid is niet aangetoond in onderzoeken van lange duur (drie verlengingsfasen van kortlopende onderzoeken en een recidive-preventieonderzoek).

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

Er zijn twee placebo-gecontroleerde onderzoeken uitgevoerd bij patiënten die voldeden aan de diagnostische criteria voor premenstruele dysforische stoornis (PMDD) volgens DSM-IV. Patiënten werden tot het onderzoek toegelaten indien hun symptomen dermate ernstig waren dat deze hen in het sociaal en beroepsmatig functioneren en in hun relaties met anderen belemmerden. Patiënten die orale anticonceptiva gebruikten, werden niet toegelaten. In het eerste onderzoek, waarin gedurende 6 cycli elke dag 20 mg werd ingenomen, werd verbetering geconstateerd in de primaire parameter voor werkzaamheid (prikkelbaarheid, angst en dysforie). In het tweede onderzoek, waarin gedurende 3 cycli alleen in de luteale fase medicatie werd ingenomen (20 mg per dag gedurende 14 dagen), werd eveneens verbetering gezien in de primaire parameter voor werkzaamheid (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.

Ernstige depressieve episoden (kinderen en adolescenten): Klinische onderzoeken bij kinderen en adolescenten van 8 jaar of ouder zijn tegen placebo uitgevoerd. Fluoxetine liet in een dosis van 20 mg zien significant effectiever te zijn dan placebo in twee kortdurende hoofdstudies, zoals gemeten door een afname van de totale scores op de "Childhood Depression Rating Scale-Revised" (CDRS-R) en de scores van de "Clinical Global Impression of Improvement" (CGI-I). In beide studies voldeden patiënten aan de criteria voor matige tot ernstige MDD (DSM-III of DSM-IV) tijdens drie verschillende beoordelingen door praktiserende kinderpsychiaters. De werkzaamheid in de fluoxetine-onderzoeken kan afhankelijk zijn van de inclusie van een geselecteerde patiëntengroep (degenen, die niet binnen 3-5 weken spontaan herstelden en bij wie de depressie aan bleef houden ondanks een aanzienlijke mate van aandacht). Er zijn slechts beperkte gegevens over veiligheid en werkzaamheid na 9 weken. Over het algemeen was de werkzaamheid van fluoxetine bescheiden. De responspercentages (het primaire eindpunt, gedefinieerd als een afname van 30% van de CDRS-R score) liet een significant verschil zien in één van de twee hoofdstudies (58% voor fluoxetine versus 32% voor placebo, $P=0,013$ en 65% voor fluoxetine versus 54% voor placebo, $P=0,093$). In deze twee studies was de gemiddelde absolute verandering in CDRS-R vanaf baseline tot het eindpunt 20 voor fluoxetine en 11 voor placebo, $P=0,002$, en 22 voor fluoxetine versus 15 voor placebo, $P<0,001$.

5.2 Farmacokinetische gegevens

Absorptie

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

Department of Regulatory Affairs	Date: 08-2024	Authorisation	Disk: JW/040119	Rev. 16.0	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	---------------------------	------------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Fluoxetine CF 20 , dispergeerbare tabletten 20 mg	RVG 24609	
20 mg fluoxetine		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1 / 17 van 19

Distributie

Fluoxetine wordt in hoge mate aan serumeiwitten gebonden (ca. 95%) en heeft een groot verdelingsvolume (20-40 l/kg). Na enkele weken behandeling worden 'steady-state' plasmaconcentraties bereikt. 'Steady-state' concentraties na langdurige toediening komen overeen met de concentraties gemeten na 4 tot 5 weken.

Biotransformatie

Fluoxetine heeft een niet-lineaire farmacokinetiek met een 'first-pass' effect door de lever. De maximale plasmaconcentratie wordt in 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 tot de actieve metaboliet norfluoxetine (demethylfluoxetine), door demethylering.

Eliminatie

De eliminatiehalfwaardetijd van fluoxetine is 4 tot 6 dagen en die van norfluoxetine 4 tot 16 dagen. Deze lange halfwaardetijden zijn verantwoordelijkheid voor de aanhoudende aanwezigheid van het middel in het lichaam gedurende 5-6 weken na stoppen. De uitscheiding vindt voornamelijk plaats (ca. 60%) via de nieren. Fluoxetine wordt uitgescheiden in moedermelk.

Risicogroepen

- Ouderen: Bij gezonde ouderen zijn de farmacokinetische parameters niet gewijzigd in vergelijking met jongere personen.
- Kinderen en adolescenten: De gemiddelde fluoxetineconcentratie bij kinderen is ongeveer tweemaal zo hoog als de concentratie bij adolescenten en de gemiddelde norfluoxetineconcentratie anderhalf maal. Steady-state plasmaconcentraties zijn afhankelijk van het lichaamsgewicht en zijn hoger in kinderen met een laag gewicht (zie rubriek 4.2). Net als bij volwassenen accumuleren fluoxetine en norfluoxetine uitgebreid na meervoudige orale dosering; steady-state concentraties werden binnen 3-4 weken bereikt met een dagelijkse dosering.
- Leverinsufficiëntie: In geval van leverinsufficiëntie (alcoholische cirrose) zijn de halfwaardetijden van fluoxetine en norfluoxetine verlengd tot 7, respectievelijk 12 dagen. Een lagere dosis of een minder frequente dosering moet dan worden overwogen.
- Nierinsufficiëntie: Na toediening van een enkelvoudige dosis fluoxetine bij patiënten met een lichte, matige of volledige nierinsufficiëntie (anurie) zijn de farmacokinetische parameters onveranderd in vergelijking met gezonde vrijwilligers. Echter, na herhaalde toediening kan een verhoging van de 'steady-state' plasmaconcentratie worden waargenomen.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

In vitro onderzoeken of dierstudies verschaffen geen aanwijzingen voor carcinogeniciteit, mutageniciteit of verminderde vruchtbaarheid.

Onderzoek bij jonge dieren

In een juveniel toxicologisch onderzoek met CD-ratten, leidde toediening van 30 mg/kg/dag fluoxetinehydrochloride op 21-90 dagen na de geboorte tot onomkeerbare testiculaire degeneratie en necrose, epididymale epitheliale vacuolatie, onrijpheid en inactiviteit van de vrouwelijke voortplantingsorganen en verminderde vruchtbaarheid. Vertraging van de seksuele rijping trad op bij mannetjes (10 en 30 mg/kg/dag) en vrouwtjes (30 mg/kg/dag). De relevantie van deze waarnemingen voor mensen is niet bekend. Ratten die 30 mg/kg toegediend kregen hadden ook kortere femurs in vergelijking met controles en skeletspierdegeneratie, necrose en regeneratie. Met 10 mg/kg/dag werden

Department of Regulatory Affairs	Date: 08-2024	Authorisation	Disk: JW/040119	Rev. 16.0	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	---------------------------	------------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Fluoxetine CF 20 , dispergeerbare tabletten 20 mg	RVG 24609	
20 mg fluoxetine		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1 / 18 van 19

plasmaspiegels bereikt die ongeveer 0,8-8,8 keer (fluoxetine) en 3,6-23,2 keer (norfluoxetine) hoger waren dan de spiegels die normaal gesproken worden waargenomen bij pediatrische patiënten. Met 3 mg/kg/dag werden plasmaspiegels bij dieren bereikt, die ongeveer 0,04-0,5 keer (fluoxetine) en 0,3-2,1 keer (norfluoxetine) zo hoog waren als wat normaal gesproken bij pediatrische patiënten bereikt wordt.

Een studie in juveniele muizen suggereerde dat remming van de serotonine transporter de toename in botformatie verhindert. Deze observatie lijkt ondersteund te worden door klinische observaties. De omkeerbaarheid van dit effect is niet vastgesteld.

Een andere studie bij juveniele muizen (behandeld gedurende 4-21 dagen na de geboorte) heeft aangetoond dat remming van de serotonine transporter langdurige effecten heeft op het gedrag van de muizen. Het is niet bekend of dit effect omkeerbaar is. De klinische relevantie hiervan 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

Lactose monohydraat, microkristallijne cellulose (E460), magnesiumstearaat (E470b), colloïdaal watervrij silica (E551).

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

5 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30 °C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

PVC/PVDC/Al doordrukstrips.

Doosjes met 12, 14, 20, 28, 30, 50, 60, 70, 90, 98 of 100 tabletten.

Department of Regulatory Affairs	Date: 08-2024	Authorisation	Disk: JW/040119	Rev. 16.0	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	---------------------------	------------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Fluoxetine CF 20 , dispergeerbare tabletten 20 mg	RVG 24609	
20 mg fluoxetine		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1 / 19 van 19

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Alle ongebruikte producten en afvalstoffen dienen te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

Centrafarm B.V.
Van de Reijtstraat 31-E
4814 NE Breda
Nederland

8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Fluoxetine CF 20, dispergeerbare tabletten 20 mg is in het register ingeschreven onder RVG 24609

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

1 mei 2002

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.4 en 4.5: 10 oktober 2024.

Department of Regulatory Affairs	Date: 08-2024	Authorisation	Disk: JW/040119	Rev. 16.0	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	---------------------------	------------------	---------------------