
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Fluvoxaminemaleaat Mylan 50 mg, tabletten
Fluvoxaminemaleaat Mylan 100 mg, tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet Fluvoxaminemaleaat Mylan 50 mg bevat 50 mg fluvoxaminemaleaat.
Elke tablet Fluvoxaminemaleaat Mylan 100 mg bevat 100 mg fluvoxaminemaleaat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Omhulde tabletten.

Fluvoxaminemaleaat Mylan 50 mg tabletten zijn witte tot gebroken witte, ronde, dubbelbolle tabletten met op één zijde de inscriptie “FLM 50” en op beide zijden een deelstreep.
Fluvoxaminemaleaat Mylan 100 mg tabletten zijn witte tot gebroken witte, ronde, dubbelbolle tabletten met op één zijde de inscriptie “FLM 100” en op beide zijden een deelstreep.

De tabletten kunnen worden verdeeld in gelijke doses.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

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

4.2 Dosering en wijze van toediening

Depressie

Volwassenen

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

Patiënten met een depressie moeten een voldoende lange periode van ten minste 6 maanden

behandeld worden om er zeker van te zijn dat de symptomen verdwenen zijn.

Pediatrische patiënten en adolescenten

Fluvoxaminemaleaat Mylan dient niet gebruikt te worden bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar voor de behandeling van episodes van depressie in engere zin. De effectiviteit en veiligheid van fluvoxamine bij depressieve kinderen is niet bewezen (zie rubriek 4.4).

Obsessieve-compulsieve stoornis (OCS)

Volwassenen

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

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

Dosisaanpassingen dienen met voorzichtigheid te gebeuren op basis van de individuele patiënt, om de patiënt op de laagst mogelijke effectieve dosis te houden. De noodzaak tot het vervolgen van de therapie dient regelmatig te worden beoordeeld.

Gelijktijdige gedragstherapie wordt door enkele klinici aanbevolen voor patiënten die goed reageren op farmacotherapie. Effectiviteit op de lange termijn (meer dan 24 weken) is niet aangetoond bij OCD.

Pediatrische patiënten en adolescenten

Er zijn beperkte gegevens beschikbaar over de behandeling van kinderen ouder dan 8 jaar en jongeren tot 18 jaar met een dosering tot tweemaal daags 100 mg gedurende 10 weken. De aanvangsdosering is 25 mg per dag. Deze dosering wordt elke 4-7 dagen met 25 mg verhoogd, als te verdragen, totdat een werkzame dosering is bereikt. Bij kinderen dient een maximum dosering van 200 mg/dag niet overschreden te worden (zie rubriek 5.1 en 5.2 voor verdere details). Geadviseerd wordt een dagdosering van meer dan 50 mg over twee giften te verdelen. Wanneer deze twee giften niet gelijk zijn, dient de hoogste dosis voor het slapen gaan ingenomen te worden.

Ontwenningverschijnselen bij het stoppen met fluvoxamine

Abrupt afbreken van de behandeling dient te worden vermeden. Wanneer de behandeling met fluvoxamine wordt gestopt zal de dosering geleidelijk afgebouwd moeten worden in tenminste één of twee weken om het risico van onttrekkingsverschijnselen te vermijden (zie rubriek 4.4 en 4.8).

Wanneer onverdraaglijke symptomen optreden als gevolg van verlaging van de dosering of vanwege het afbreken van de behandeling dan moet de eerder voorgeschreven dosering overwogen worden. Vervolgens kan de arts de dosering verlagen, maar op een meer geleidelijke manier.

Lever- of nierinsufficiëntie

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

Wijze van toediening

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

4.3 Contra-indicaties

Fluvoxaminemaleaat Mylan is gecontraïndiceerd in combinatie met tizanidine en MAO-remmers (zie rubriek 4.4 en 4.5).

De behandeling met fluvoxamine kan worden geïnitieerd:

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

Na het staken van de therapie met fluvoxamine dient ten minste een week te worden gewacht alvorens met een behandeling met MAO-remmers kan worden begonnen.

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

Fluvoxamine Mylan mag niet gebruikt worden in combinatie met pimozide (zie rubriek 4.5.).

Overgevoeligheid voor de werkzame stof(fen) of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

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 aandoeningen waarvoor Fluvoxamine Mylan 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 groter risico lopen op het ontwikkelen van suïcidale gedachten of suïcidepogingen en deze patiënten moeten tijdens de behandeling zeer goed gevolgd worden.

Adolescenten (leeftijd 18-24 jaar)

Een meta-analyse van placebogecontroleerde klinische onderzoeken naar antidepressiva bij volwassen patiënten met psychiatrische stoornissen toonde een toegenomen risico op suïcidaal gedrag bij het gebruik van antidepressiva aan, vergeleken met placebo bij patiënten jonger dan 25 jaar oud.

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

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

Pediatrische patiënten

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

Daarnaast ontbreken lange termijn veiligheidsgegevens bij kinderen en adolescenten over groei, maturatie en cognitieve gedragsontwikkeling

Geriatrische patiënten

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

Nier- en leverfunctiestoornissen

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

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

Waargenomen ontwenningverschijnselen bij het afbreken van de fluvoxamine behandeling

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

De meest gemelde symptomen die werden geassocieerd met het stoppen met dit middel zijn: duizeligheid, storing van de zintuigen (inclusief paresthesie, visuele stoornissen en gevoel van elektrische schokken), slaapstoornissen (inclusief slapeloosheid en intens dromen) agitatie, prikkelbaarheid, verwarring, emotionele instabiliteit, hoofdpijn, misselijkheid en/of braken en diarree, zweten en hartkloppingen, tremoren en angst (zie rubriek 4.8).

Deze klachten zijn over het algemeen licht tot matig, echter bij sommige patiënten ernstig wat betreft intensiteit. Meestal treden deze op in de eerste paar dagen na het stoppen met de behandeling, maar er zijn zelden dergelijke gevallen gerapporteerd wanneer het gaat om een per ongeluk niet ingenomen dosis.

Over het algemeen gaan deze symptomen vanzelf over en verdwijnen doorgaans binnen 2 weken, hoewel dit bij sommigen langer kan duren (2-3 maanden of langer). Daarom wordt geadviseerd dat bij stoppen van de behandeling met fluvoxamine, stapsgewijs af te bouwen gedurende een paar weken of maanden, afhankelijk van de behoefte van de patiënt (zie rubriek 4.2).

Psychische stoornissen

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

Acathisie / psychomotore rusteloosheid

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

Zenuwstelselaandoeningen

Hoewel fluvoxamine in dierexperimenten geen proconvulsieve eigenschappen vertoonde, is voorzichtigheid geboden bij patiënten met epilepsie in de anamnese. Toepassing van fluvoxamine bij patiënten met instabiele epilepsie dient vermeden te worden en patiënten met onder controle gebrachte epilepsie dienen zorgvuldig te worden bewaakt. Indien convulsies optreden of indien de frequentie van de aanvallen toeneemt, dient de behandeling met fluvoxamine te worden gestaakt.

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

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

Voedings- en stofwisselingsstoornissen

Evenals bij andere SSRI's is hyponatriëmie zelden gemeld en blijkt reversibel te zijn na discontinuering van de behandeling met fluvoxamine. Enkele gevallen waren mogelijk het gevolg van het syndroom van inadequate antidiuretisch-hormoonsecretie (SIADH). De meerderheid van de meldingen had betrekking op oudere patiënten.

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

Oogaandoeningen

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

Hematologische aandoeningen

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

Hartaandoeningen

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

Wegens gebrek aan klinische ervaring wordt aanbevolen goed op te letten bij patiënten die een acuut myocard infarct hebben gehad.

Dermatologische effecten

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

Elektroconvulsietherapie (ECT)

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

Seksuele disfunctie

Selectieve serotonine heropnameremmers (SSRI's)/ serotonine noradrenaline-heropnameremmers (SNRI's) kunnen symptomen van seksuele disfunctie veroorzaken (zie paragraaf 4.8). Er zijn

meldingen geweest van langdurige seksuele disfunctie waar de symptomen bleven aanhouden ondanks het staken van de behandeling met SSRI's/SNRI.

CYP 2C19 remming

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

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Farmacodynamische interacties

De serotonerge effecten van fluvoxamine kunnen versterkt worden bij gebruik in combinatie met andere serotonerge geneesmiddelen (met inbegrip van tramadol, buprenorfine, buprenorfine/naloxon, triptanen, linezolid, SSRI's en preparaten die sint-janskruid bevatten) en kunnen resulteren in een potentieel levensbedreigende aandoening (zie ook rubriek 4.4). Fluvoxamine is toegepast in combinatie met lithium bij de behandeling van patiënten met ernstige therapieresistente depressies. Lithium (en mogelijk ook tryptofaan) versterkt echter de serotonerge effecten van fluvoxamine. Bij toepassing van deze combinatie bij patiënten met ernstige therapieresistente depressies is voorzichtigheid geboden.

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

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

Monoamine-oxidase remmers

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

Effect van fluvoxamine op het oxidatieve metabolisme van andere geneesmiddelen

Fluvoxamine kan het metabolisme van geneesmiddelen die via bepaalde cytochroom P450 isoenzymen (CYPs) worden omgezet remmen. Een sterke remming van CYP1A2 en CYP2C19 is aangetoond in *in vitro* en *in vivo* studies. CYP2C9, CYP 2D6 en CYP3A4 worden in mindere mate geremd. Farmaca, die voornamelijk gemetaboliseerd worden door deze iso-enzymen, worden langzamer geëlimineerd en de plasmaspiegels ervan kunnen hoger zijn bij gelijktijdig gebruik met fluvoxamine.

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

Gelijktijdig gebruik van fluvoxamine met deze geneesmiddelen dient te worden opgestart met of bijgesteld tot de laagst mogelijke dosering uit de doseringsrange. Plasmaconcentraties, effecten of

bijwerkingen van gelijktijdig gebruikte geneesmiddelen dienen te worden gemonitord en de dosering dient te worden verlaagd indien noodzakelijk. Dit is vooral van belang voor farmaca met een nauwe therapeutische index.

Geneesmiddelen met een nauwe therapeutische index

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

Indien nodig wordt dosisaanpassing van deze geneesmiddelen aanbevolen.

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

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

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

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

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

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

Meldingen van toegenomen bijwerkingen

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

Plasmaspiegels van cafeïne kunnen verhoogd zijn bij gelijktijdige toediening van fluvoxamine. Patiënten die grote hoeveelheden cafeïnehoudende dranken gebruiken, wordt daarom aangeraden om hun cafeïne-inname te beperken, indien tijdens de behandeling met fluvoxamine bijwerkingen van cafeïne (zoals tremor, palpitaties, misselijkheid, rusteloosheid, slapeloosheid) optreden.

Terfenadine, astemizol, cisapride, sildenafil (zie ook rubriek 4.4).

Fluvoxamine heeft geen invloed op de plasmaspiegels van digoxine.

Fluvoxamine heeft geen invloed op de plasmaspiegels van atenolol.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Epidemiologische gegevens wijzen erop dat het gebruik van 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 1.000 zwangerschappen. In de algemene populatie komen 1 tot 2 gevallen van PPHN per 1.000 zwangerschappen voor.

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

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

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).

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

Enkele pasgeborenen ondervonden voedings- en/of ademhalingsmoeilijkheden, toevallen, temperatuursinstabiliteit, hypoglycemie, tremor, abnormale spierspanning, zenuwachtigheid, cyanose, prikkelbaarheid, lethargie, slaperigheid, overgeven, moeilijkheden bij het slapen en constant huilen na blootstelling aan SSRI's in het derde trimester. Langdurige ziekenhuisopname kan nodig zijn.

Borstvoeding

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

Vruchtbaarheid

Reproductietoxiciteitsstudies bij dieren hebben aangetoond dat fluvoxamine de mannelijke en vrouwelijke vruchtbaarheid aantast. De veiligheidsmarge voor dit effect is niet vastgesteld. De betekenis voor mensen is niet bekend (zie rubriek 5.3).

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

Fluvoxaminemaleaat Mylan dient niet gebruikt te worden door patiënten die proberen zwanger te worden, tenzij de klinische toestand van de patiënt behandeling met fluvoxamine vereist.

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

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

4.8 Bijwerkingen

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

Frequentieschatting: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Systeem/orgaan-klasse volgens gegevensbank MedDRA	Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden	Frequentie niet bekend
Endocriene aandoeningen					Hyperprolactinemie, Inadequate uitscheiding antidiuretisch hormoon
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Anorexie				Hyponatriëmie, Gewichtstoename, Gewichtsafname
Psychische stoornissen		Hallucinaties, Verwardheid Agressie	Manie		Suïcidale ideevorming en suïcidaal gedrag (zie rubriek 4.4)
Zenuwstelselaandoeningen	Agitatie, Nervositeit, Angst, Slapeloosheid, Slaperigheid, Tremor, Hoofdpijn, Duizeligheid	Extrapiramidale stoornis, Ataxie	Convulsie		Serotoninesyndroom, Maligne neurolepticasyndroomachtige gebeurtenissen, Paresthesie, Dysgeusie en SIADH zijn gemeld (zie ook rubriek 4.4). Psychomotorische

					rusteloosheid/ acathisie (zie rubriek 4.4)
Oogaandoeningen					Glaucoom. Mydriasis
Nier-en urineweg- aandoeningen					Problemen met urineren (inclusief urineretentie, -incontinentie, pollakiurie, nachtelijk urineren en bedplassen)
Hartaandoeningen	Palpitaties/ tachycardie				
Bloedvataan- doeningen		(Orthostatische) hypotensie			Bloeding (bijv. maagdarm- bloeding, gynaecologische bloeding, ecchymose, purpura)
Maagdarmsel- aandoeningen	Buikpijn, Obstipatie, Diarree, Droge mond, Dyspepsie, Misselijkheid, Braken				
Lever- en galaandoeningen			Abnormale leverfunctie		
Huid- en onderhuid- aandoeningen	Hyperhydrose, Zweten	Cutane overgevoelig- heidsreacties (incl. angioneurotisch oedeem, huiduitslag, pruritis)	Fotosensiti- viteitsreactie		Stevens-Johnson syndroom***/ Toxische Epidermale necrolyse***, Erythema multiforme***.
Skeletspierstelsel- en bindweefsel- aandoeningen		Arthralgie, Myalgie			** Botbreuken
Voortplantingsstel- sel- en borst- aandoeningen		Abnormale (vertraagde) ejaculatie	Galactorroe		Anorgasmie, Menstruatie- stoornissen (zoals amenorroe, hypomenorroe, metrorragie, menorragie) Postpartumbloe-

					ding****
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Asthenie, malaise				Geneesmiddel-ontwenningssyndroom waaronder neonataal geneesmiddel-ontwenningssyndroom (zie rubriek 4.6)

*Misselijkheid, soms met braken, is de meest voorkomende bijwerking van fluvoxamine. Deze vermindert gewoonlijk binnen de eerste twee weken van de behandeling.

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

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

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

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

Waargenomen ontwenningverschijnselen bij het stoppen van de fluvoxamine behandeling

Stoppen met fluvoxamine (zeker wanneer dit plotseling gebeurt) leidt gewoonlijk tot ontwenningverschijnselen. De meest gerapporteerde reacties zijn: duizeligheid, stoornis van de zintuigen (inclusief paresthesie, visuele stoornis en gevoel van elektrische schokken), slaapstoornissen (inclusief slapeloosheid en intens dromen), agitatie en angst, prikkelbaarheid, verwarring, emotionele instabiliteit, misselijkheid en/of braken, diarree, zweten, hartkloppingen, hoofdpijn en trillingen. Deze verschijnselen zijn over het algemeen licht tot matig en gaan vanzelf over, bij sommige patiënten zijn deze echter hevig en/of langdurig. Daarom wordt geadviseerd stapsgewijs af te bouwen door middel van dosisaanpassing wanneer de behandeling met fluvoxamine niet meer nodig is (zie rubriek 4.2 en rubriek 4.4).

Pediatrische patiënten

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

Bij kinderen en adolescenten zijn convulsies tijdens het gebruik buiten het kader van klinisch onderzoek gemeld.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

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

4.9 Overdosering

Symptomen

Symptomen zijn onder andere: gastro-intestinale klachten (misselijkheid, braken, diarree), slaperigheid en duizeligheid. Cardiale symptomen (tachycardie, bradycardie, hypotensie), leverfunctiestoornissen, convulsies en coma zijn ook waargenomen.

Fluvoxamine heeft een grote veiligheidsmarge bij overdosering. Meldingen van overlijden uitsluitend veroorzaakt door een overdosering met fluvoxamine zijn bijzonder zeldzaam sinds het op de markt is. De hoogst gemelde dosering fluvoxamine die een patiënt ingenomen had, was 12 gram. Deze patiënt herstelde volledig. In sommige gevallen werden ernstigere complicaties waargenomen na opzettelijke overdosering met fluvoxamine in combinatie met andere geneesmiddelen.

Behandeling

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

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antidepressiva, selectieve serotonine heropname remmers (SSRI).

ATC code: N06A B08

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

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

Dosisrespons

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

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Na orale toediening wordt fluvoxamine volledig opgenomen. Binnen 3-8 uur na toediening worden maximale plasmaspiegels bereikt. Door het “first-pass” metabolisme is de absolute biologische beschikbaarheid 53%. De farmacokinetische eigenschappen van fluvoxamine worden niet beïnvloed door gelijktijdige inname van voedsel.

Distributie

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

Biotransformatie

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

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

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

Speciale patiëntengroepen

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

Steady-state plasmaspiegels van fluvoxamine zijn bij kinderen (6-11 jaar) twee keer zo hoog als bij adolescenten (12-17 jaar). Plasmaspiegels bij jongeren tot 18 jaar zijn vergelijkbaar met de plasmaspiegels bij volwassenen.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Carcinogene en mutagenese

Er zijn geen aanwijzingen voor carcinogeniteit of mutageniteit door fluvoxamine.

Vruchtbaarheid en reproductietoxiciteit

Vruchtbaarheidsonderzoek bij mannelijke en vrouwelijke dieren hebben een verminderd paringsgedrag, een verlaagd aantal spermacellen en een verlaagde fertiliteitsindex en een verhoogd ovariumgewicht aangetoond bij spiegels hoger dan bij blootstelling bij de mens gebleken. De effecten werden waargenomen bij een blootstelling die meer dan tweemaal hoger is dan de maximale therapeutische dosis. Omdat er geen veiligheidsmarge is tussen blootstelling aan de NOAEL in de reproductiestudies en blootstelling aan de maximale therapeutische dosis, kan een risico voor patiënten niet worden uitgesloten.

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

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

De veiligheidsmarge voor reproductietoxiciteit is niet bekend.

Fysieke en psychische afhankelijkheid

De potentie voor misbruik, tolerantie en fysieke afhankelijkheid zijn bestudeerd bij niet-humane primaten. Er zijn geen aanwijzingen voor afhankelijkheid gevonden.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern:

mannitol, maïszetmeel, gepregelatineerd zetmeel, natriumstearylfumaraat, colloïdaal siliciumdioxide (watervrij).

Filmcoating:

methylhydroxypropylcellulose, polyethyleenglycol 6000, talk, titaniumdioxide (E 171).

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

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

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Fluvoxaminemaleaat Mylan tabletten zijn verkrijgbaar in PVC/PVDC/Al blisterverpakkingen met 20, 30, 50x1, of 60 tabletten .

Fluvoxaminemaleaat Mylan tabletten zijn ook verkrijgbaar in HDPE-flessen met 250, 500 of 1000 tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

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

Mylan B.V.
Krijgsman 20
1186 DM Amstelveen

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

RVG 29189; Fluvoxaminemaleaat Mylan 50 mg, tabletten.
RVG 29190; Fluvoxaminemaleaat Mylan 100 mg, tabletten.

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 10 juni 2003.
Datum van laatste verlenging van de vergunning: 10 juni 2013.

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.4, 4.5 en 7: 10 juni 2021.