

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Fluoxetin AB 20 mg harde capsules

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke harde capsule bevat 22,357 mg fluoxetine hydrochloride, equivalent aan 20 mg fluoxetine.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Harde capsules.

Ondoorzichtige groene dop / gele body, maat "4" harde gelatinecapsule gevuld met wit tot gebroken wit poeder en bedrukt met 'J' op de ondoorzichtige groene dop en '96' op gele body met zwarte inkt.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Volwassenen:

Ernstige depressieve episoden .

Obsessieve-compulsieve stoornis.

Boulimia nervosa: Fluoxetin AB is geïndiceerd als aanvulling op psychotherapie voor het verminderen van eetbuien en purgeergedrag.

Kinderen en adolescenten in de leeftijd van 8 jaar en ouder:

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

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Volwassenen

Erstige depressieve episoden

Volwassenen en ouderen:

De aanbevolen dosis is 20 mg per dag. De dosering dient 3-4 weken na aanvang van de behandeling geëvalueerd en zo nodig bijgesteld te worden. Daarna dient de dosering zo nodig bijgesteld te worden indien het klinisch noodzakelijk wordt geacht. Hoewel bij hogere

doseringen het risico van bijwerkingen toeneemt, kan bij sommige patiënten, bij het uitblijven van respons op de 20 mg dosering, een geleidelijke dosisverhoging tot een maximum van 60 mg worden overwogen (zie rubriek 5.1). Dosisaanpassingen moeten zorgvuldig op de individuele patiënt worden afgestemd, zodat de patiënt op een zo laag mogelijke effectieve dosering kan worden gehouden.

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

Obsessieve-compulsieve stoornis (OCS)

Volwassenen en ouderen:

De aanbevolen dosis is 20 mg per dag. Hoewel bij hogere doseringen het risico van bijwerkingen toeneemt, kan bij sommige patiënten bij het uitblijven van voldoende respons op de 20 mg dosering na twee weken een geleidelijke dosisverhoging tot een maximum van 60 mg worden overwogen.

Indien binnen 10 weken geen verbetering wordt waargenomen, moet de behandeling met fluoxetine worden heroverwogen. Na het bereiken van een goede therapeutische respons kan de behandeling worden voortgezet met een op de individuele patiënt afgestemde dosering. Al ontbreken systematische onderzoeken naar het antwoord op de vraag hoe lang behandeling met fluoxetine moet worden voortgezet, obsessieve-compulsieve stoornis (OCS) is een chronische aandoening en het is redelijk voortzetting na 10 weken te overwegen bij patiënten met een goede respons. 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 gedragspsychotherapie 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 dosis van 60 mg per dag wordt aanbevolen. De werkzaamheid op langere termijn (meer dan 3 maanden) is bij boulimia nervosa niet vastgesteld.

Alle indicaties:

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

Pediatrische patiënten

Kinderen en jongeren van 8 jaar en ouder (Matige tot ernstige depressieve episoden in engere zin)

De behandeling dient gestart en gevolgd te worden onder supervisie van een specialist. De aanvangsdosis is 10 mg/dag. Dosisaanpassingen dienen voorzichtig te gebeuren, op individuele basis,

om de laagst effectieve dosering voor de patiënt te behouden.

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

Kinderen met een laag gewicht:

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

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

Oudere patiënten

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

Leverfunctiestoornis

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

Ontwenningverschijnselen bij staken van de behandeling met Fluoxetin AB:

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

Wijze van toediening

Oraal gebruik.

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

Na beëindiging van de toediening blijven actieve bestanddelen van het geneesmiddel nog wekenlang

in het lichaam aanwezig. Men dient dit bij aanvang of beëindiging van de behandeling in acht te nemen.

De harde capsules en de orale oplossing zijn bio-equivalent

4.3 Contra-indicaties

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

Fluoxetine is gecontra-indiceerd in combinatie met een irreversibele, niet-selectieve monoamine-oxidaseremmer (bijvoorbeeld fenelzine) (zie rubrieken 4.4 en 4.5).

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

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Pediatrische patiënten – Kinderen en adolescenten tot 18 jaar

In klinische onderzoeken werden suïcidaal gedrag (zelfmoordpogingen en zelfmoordgedachten) en vijandigheid (voornamelijk agressie, oppositioneel gedrag en woede) vaker waargenomen bij kinderen en adolescenten die behandeld werden met antidepressiva dan bij degenen die behandeld werden met placebo. Fluoxetin AB dient alleen gebruikt te worden bij kinderen en adolescenten tussen 8 en 18 jaar voor de behandeling van matige tot ernstige depressie en het dient niet gebruikt te worden voor andere indicaties. Indien, op grond van een klinische noodzaak, een besluit wordt genomen om te behandelen, dan dient de patiënt zorgvuldig gecontroleerd te worden op het optreden van suïcidale symptomen. Daarnaast zijn er slechts weinig lange termijn veiligheidsgegevens bekend bij kinderen en adolescenten inbegrepen gegevens over groei, seksuele rijping en cognitieve, emotionele en gedragsontwikkeling (zie rubriek 5.3).

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

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

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

Suicide/suïcidale gedachten of verslechtering van de klinische toestand

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. Algemene klinische ervaring leert dat het risico op suïcide in de vroege stadia van het herstel kan toenemen.

Andere psychiatrische condities waarvoor Fluoxetin AB wordt voorgeschreven kunnen ook geassocieerd zijn met een toegenomen risico op aan suïcide gerelateerde gebeurtenissen. Bovendien kunnen deze condities co-morbide zijn met depressieve episodes in engere zin. Dezelfde voorzorgsmaatregelen die in acht worden genomen bij de behandeling van patiënten met een 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 stoornissen toonde een toegenomen risico op suïcidaal gedrag bij het gebruik van antidepressiva, vergeleken met placebo, bij patiënten jonger dan 25 jaar oud.

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

Cardiovasculaire effecten

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

Als patiënten met een stabiele hartaandoening worden behandeld, dient voordat de behandeling wordt gestart een beoordeling van het ECG overwogen te worden. Als er zich tijdens behandeling met fluoxetine tekenen van hartaritmieën voordoen, dient gestopt te worden met de behandeling en dient er een ECG gemaakt te worden.

Irreversibele, niet-selectieve monoamine-oxidaseremmers (bijvoorbeeld fenelzine)

Er zijn enkele gevallen van ernstige en soms fatale reacties gemeld bij patiënten bij wie een selectieve serotonine-heropnameremmer (SSRI) werd toegediend in combinatie met een irreversibele, niet-selectieve monoamine-oxidaseremmer (MAOI). In deze gevallen werden symptomen waargenomen gelijkend op het serotoninesyndroom (dat kan verward worden met het maligne neuroleptisch syndroom en soms als zodanig wordt gediagnosticeerd). Bij patiënten die dergelijke reacties ondervinden kunnen cyproheptadine of dantroleen een gunstige invloed hebben. Enkele symptomen van interactie met een MAOI zijn: hyperthermie, stijfheid, myoclonus, autonome instabiliteit, soms met snelle fluctuaties van de vitale parameters, veranderingen in de mentale gesteldheid, zoals verwardheid, geïrriteerdheid en extreme agitatie die zich kan ontwikkelen tot delirium en coma.

Daarom is fluoxetine gecontra-indiceerd in combinatie met een irreversibele niet-selectieve MAOI

(zie rubriek 4.3). Vanwege het 2 weken aanhoudende effect van deze laatste, dient behandeling met

fluoxetine pas gestart te worden 2 weken na stoppen met een irreversibele niet-selectieve MAOI. Ook moeten na het beëindigen van een behandeling met fluoxetine ten minste 5 weken verstrijken voordat met een irreversibele, niet-selectieve MAOI kan worden begonnen.

Serotoninesyndroom en maligne neurolepticasyndroom-achtige verschijnselen

In zeldzame gevallen is melding gemaakt van serotoninesyndroom of van reacties gelijkend op

maligne neuroleptisch syndroom in samenhang met behandeling met fluoxetine, vooral wanneer

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

Manie

Bij patiënten met een voorgeschiedenis van manie/hypomanie moeten antidepressiva met voorzichtigheid worden gebruikt. Zoals bij alle antidepressiva het geval is, moet medicatie met

fluoxetine worden gestaakt indien een patiënt in een manische fase geraakt.

Hemorragie

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

Convulsies

Convulsies vormen bij het gebruik van antidepressiva een risicofactor. Daarom moet behandeling met fluoxetine, evenals bij andere antidepressiva het geval is, bij patiënten met een voorgeschiedenis van convulsies met voorzichtigheid worden aangevangen. De behandeling moet worden gestaakt indien zich bij een patiënt convulsies ontwikkelen of indien de frequentie van convulsies toeneemt. Het gebruik van fluoxetine moet worden vermeden bij patiënten met onstabiele convulsieve aandoeningen/epilepsie, en patiënten met beheersbare epilepsieklasten moeten zorgvuldig 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.

Tamoxifen

Fluoxetine, een krachtige remmer van CYP2D6, kan leiden tot verminderde concentraties van endoxifen, een van de belangrijkste actieve metabolieten van tamoxifen. Daarom moet fluoxetine, wanneer mogelijk, worden vermeden tijdens de behandeling met tamoxifen (zie rubriek 4.5).

Akathisie/psychomotorische rusteloosheid

Het gebruik van fluoxetine is geassocieerd met de ontwikkeling van akathisie, een aandoening die gekenmerkt wordt door een subjectief onplezierige of uitputtende rusteloosheid en behoefte veel te bewegen, vaak gepaard gaande met niet kunnen stilzitten of stilstaan. Hierop is de meeste kans in de

eerste weken van de behandeling. Bij patiënten die deze symptomen ontwikkelen, kan een verhoging van de dosis schadelijk zijn.

Diabetes

Bij diabetespatiënten kan behandeling met een SSRI invloed hebben op de glykemische regulatie.

Tijdens therapie met fluoxetine is hypoglykemie waargenomen en na het staken van de therapie heeft zich bij diabetespatiënten hyperglykemie ontwikkeld. Het kan noodzakelijk zijn, de dosering van insuline en/of orale hypoglycaemie aan te passen.

Lever-/nierfunctie

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

Huiduitslag en overgevoeligheidsreacties

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

Gewichtsverlies

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

Ontwenningverschijnselen gezien bij het staken van de SSRI behandeling

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

Het risico op ontwenningverschijnselen kan afhankelijk zijn van een aantal factoren zoals de duur en dosering van de behandeling en de snelheid waarmee de dosis verlaagd wordt. Duizeligheid,

sensorische verstoringen (waaronder paresthesie), slaapstoornissen (waaronder slapeloosheid en intense dromen), asthenie, agitatie of angst, misselijkheid en/of overgeven, tremor en hoofdpijn zijn de meest gemelde reacties. In het algemeen zijn deze symptomen licht tot matig, maar bij sommige patiënten kunnen ze hevig van intensiteit zijn. Ze treden meestal op binnen de eerste paar dagen na het staken van de behandeling. In het algemeen zijn deze symptomen zelfbeperkend en verdwijnen meestal binnen 2 weken, hoewel ze bij sommige mensen langer kunnen duren (2-3 maanden of langer). Daarom wordt geadviseerd om Fluoxetin AB geleidelijk af te bouwen bij het staken van de behandeling over een periode van tenminste een tot twee weken, afhankelijk van de behoefte van de patiënt (zie *'Ontwenningssverschijnselen gezien bij staken van de behandeling met Fluoxetin AB'*, rubriek 4.2).

Mydriasis

Mydriasis werd gemeld in associatie met fluoxetine. Daarom dient men voorzichtig te zijn bij het voorschrijven van fluoxetine bij patiënten met een verhoogde intra-oculaire druk of een risico op acuut nauwe-kamerhoek glaucoom.

Seksuele disfunctie

Selectieve serotonine heropname remmers (Ssri's)/serotonine Noradrenaline heropname remmers (SNRIs) kunnen symptomen van seksuele disfunctie veroorzaken (zie rubriek 4,8). Er zijn meldingen geweest van langdurige seksuele disfunctie waarbij de symptomen zijn voortgezet ondanks het staken van Ssri's/SNRI.

Fluoxetin AB bevat natrium

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

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

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

Gecontra-indiceerde combinaties:

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

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

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

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

Niet-aanbevolen combinaties :

Tamoxifen: In de literatuur is farmacokinetische interactie gerapporteerd tussen CYP2D6-remmers en tamoxifen; met een reductie van 65-75% van de plasmaspiegel van een van de meer actieve vormen van tamoxifen, namelijk endoxifen. In enkele studies is een verminderde werkzaamheid van tamoxifen gerapporteerd bij gelijktijdig gebruik met enkele SSRI-antidepressiva. Omdat een gereduceerde werkzaamheid van tamoxifen niet kan worden uitgesloten, dient de gelijktijdige toediening van krachtige CYP2D6-remmers (waaronder fluoxetine) zoveel mogelijk te worden vermeden (zie rubriek 4.4).

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

MAOI-A waaronder linezolid en methylthioniniumchloride (methyleenblauw): Kans op serotoninesyndroom, inclusief diarree, tachycardie, zweten, tremor, verwardheid of coma. Als

gelijktijdig gebruik van deze werkzame stoffen met fluoxetine niet kan worden vermeden, dient er een nauwkeurige klinische monitoring plaats te vinden en de gelijktijdig toegediende middelen dienen gestart te worden met de lagere aanbevolen dosis (zie rubriek 4.4).

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

Combinaties die voorzorgen vereisen:

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

Serotoninerge geneesmiddelen (lithium, tramadol, triptanen, triptofaan, selegiline (MAOI-B), Sint-Janskruid (Hypericum perforatum)): Een zwak serotoninesyndroom is gerapporteerd als SSRI's worden gegeven in combinatie met geneesmiddelen die ook een serotoninerig effect hebben. Daarom dient het gelijktijdig gebruik van fluoxetine met deze geneesmiddelen voorzichtig te gebeuren, met een nauwere en frequentere klinische monitoring (zie rubriek 4.4).

Buprenorfine-bevattende geneesmiddelen

Bij gebruik van Fluoxetin AB is voorzichtigheid geboden bij gelijktijdige toediening van buprenorfine-bevattende geneesmiddelen, aangezien het risico op serotoninesyndroom, een potentieel levensbedreigende aandoening, wordt verhoogd (zie rubriek 4.4).

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

Geneesmiddelen die de hemostase beïnvloeden (orale anticoagulantia met om het even welk

werkingsmechanisme dan ook bloedplaatjes, anti-aggregantia waaronder aspirine en NSAID's):

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

Cyproheptadine: Er zijn rapporten van individuele gevallen van verminderde antidepressieve

werkzaamheid van fluoxetine wanneer het gebruikt wordt in combinatie met cyproheptadine.

Geneesmiddelen die hyponatriëmie induceren: Hyponatriëmie is een bijwerking van fluoxetine.

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

Geneesmiddelen die de epileptiedrempel verlagen: Convulsies zijn een bijwerking van fluoxetine.

Gebruik in combinatie met andere middelen die de drempel voor convulsies kunnen verlagen

(bijvoorbeeld tricyclische antidepressiva (TCA's), andere SSRI's, fenothiazines, butyrofenonen, mefloquine, chloroquine, bupropion, tramadol) kan leiden tot een verhoogd risico.

Andere geneesmiddelen die door CYP2D6 worden gemetaboliseerd: Fluoxetine is een sterke remmer

van het CYP2D6-enzym; daarom kan de gelijktijdige behandeling met geneesmiddelen die ook door

dit enzymstelsel worden gemetaboliseerd, tot interacties leiden, in het bijzonder als ze een nauwe

therapeutische index hebben (zoals flecainide, propafenon en nebivolol) en geneesmiddelen die

worden getitreerd, maar ook met atomoxetine, carbamazepine, tricyclische antidepressiva en

risperidone. De dosering dient begonnen of aangepast te worden aan de onderkant van het doseringsbereik. Dit kan ook het geval zijn als fluoxetine is ingenomen in de voorafgaande 5 weken.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Sommige epidemiologische onderzoeken wijzen op een verhoogd risico van cardiovasculaire

afwijkingen geassocieerd met het gebruik van fluoxetine in het eerste trimester. Het mechanisme ervan is onbekend. Algemeen genomen, suggereren de gegevens dat het risico op het krijgen van een kind met een cardiovasculaire afwijking nadat de moeder is blootgesteld aan fluoxetine ongeveer 2/100 bedraagt, in vergelijking met een verwacht percentage van dergelijke afwijkingen van ongeveer 1/100 in de algemene populatie.

Epidemiologische gegevens suggereren dat het gebruik van SSRI's tijdens de zwangerschap, in het bijzonder aan het einde van de zwangerschap, de kans op blijvende pulmonaire hypertensie bij de pasgeborene (PPHN) kan verhogen. De waargenomen kans was ongeveer 5 gevallen per 1000 zwangerschappen. In de algemene populatie komen 1 tot 2 gevallen van PPHN per 1000 zwangerschappen voor.

Fluoxetine mag niet tijdens de zwangerschap worden gebruikt, tenzij de klinische toestand van de patiënte een behandeling met fluoxetine vereist en het mogelijke risico voor de foetus rechtvaardigt.

Het abrupt stopzetten van de behandeling moet worden vermeden tijdens de zwangerschap (zie rubriek 4.2 "Dosering en wijze van toediening"). Indien fluoxetine tijdens de zwangerschap wordt gebruikt, 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 ontwenningsyndroom. 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

Gebleken is dat fluoxetine en diens metabooliet norfluoxetine met humane moedermelk worden

uitgescheiden. Er zijn nevenwerkingen gemeld bij zuigelingen die met moedermelk werden gevoed.

Indien geoordeeld wordt dat behandeling met fluoxetine noodzakelijk is, moet men overwegen af te

zien van borstvoeding. Als de borstvoeding echter wordt voortgezet, dient de laagst mogelijke

effectieve dosering te worden voorgeschreven.

Vruchtbaarheid

Uit gegevens bij dieren is gebleken dat fluoxetine de kwaliteit van sperma kan aantasten (zie rubriek

5.3). Case reports over mensen met enkele SSRI's lieten zien dat een effect op de kwaliteit van sperma reversibel is. Tot op heden is er geen invloed op de vruchtbaarheid bij mensen waargenomen.

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

Fluoxetin AB heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Hoewel is aangetoond dat fluoxetine bij gezonde vrijwilligers geen invloed uitoefent op de psychomotorische capaciteiten, kan elk psychoactief geneesmiddel afbreuk doen aan het beoordelingsvermogen of de vaardigheden. Patiënten moeten worden geadviseerd, het autorijden of het bedienen van gevaarlijke apparaten 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 frequent gemelde bijwerkingen bij met fluoxetine behandelde patiënten waren hoofdpijn, nausea, slapeloosheid, vermoeidheid en diarree. De bijwerkingen kunnen met het voortschrijden van de behandeling in intensiteit en frequentie verminderen en leiden in het algemeen niet tot beëindiging van de behandeling.

b. Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

Onderstaande tabel vermeldt de bijwerkingen die zijn waargenomen bij de behandeling met fluoxetine van volwassenen en pediatrie patiënten. Sommige van deze bijwerkingen zijn gemeenschappelijk met andere SSRI's.

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

De aangegeven frequentie categorieën zijn als volgt gedefinieerd: Zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$); soms ($\geq 1/1000$ tot $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1000$) en niet bekend

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

Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Niet bekend
			Serumziekte	
Endocriene aandoeningen				
			Ongepaste afscheiding van het antidiuretische hormoon	
Voedings- en stofwisselingsstoornissen				
	Verminderde eetlust ¹		Hyponatriëmie	
Psychische stoornissen				
Insomnia ²	Angst Nervositeit Rusteloosheid Gespannenheid Verminderd libido ³ Slaapstoornissen Abnormale dromen ⁴	Depersonalisatie Opgewekte stemming Euforie Verminderd denkvermogen Abnormaal orgasme ⁵ Bruxism Suïcidale gedachten en gedrag ⁶	Hypomanie Manische reacties Hallucinaties Agitatie Paniekaanvallen Verwardheid Dysfemie Agressie	
Zenuwstelselaandoeningen				
Hoofdpijn	Aandacht stoornissen Duizeligheid Dysgeusie Lethargie Somnolentie ⁷ Tremor	Psychomotorische rusteloosheid Dyskinesie Ataxie Evenwichtsstoornis Myoclonus Geheugen vermindering	Convulsie Akathisie Buccoglossaal syndroom Serotonine-syndroom	
Oogaandoeningen				
	Wazig zicht	Mydriasis		
Aandoeningen van het gehoor en evenwichtsorgaan				
		Oorsuizen		
Hartaandoeningen				
	Hartkloppingen QT-verlenging op het electrocardiogram (QTcF > 450)		Ventriculaire aritmie, waaronder torsades de pointes	

Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Niet bekend
	msec) ⁸			
Bloedvataandoeningen				
	Overmatig blozen ⁹	Hypotensie	Vasculitis Vasodilatie	
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen				
	Geeuwen	Dyspnoe Epistaxis	Faryngitis Pulmonale reacties (ontstekingsprocessen van uiteenlopende histopathologie en/of fibrose) ¹⁰	
Maagdarmstelselaandoeningen				
Diarree Nausea	Braken Dyspepsie Droge mond	Dysfagie Gastro-intestinale bloedingen ¹¹	Oesofagiale pijn	
Lever- en galaandoeningen				
			Idiosyncratische hepatitis	
Huid- en onderhuidaandoeningen				
	Huiduitslag ¹² Urticaria Pruritus Zweten	Alopecie Verhoogde neiging tot blauwe plekken Koud zweet	Angio-oedeem Ecchymose Fotosensiviteit Purpura Erythema multiforme Stevens-Johnson syndroom Toxische epidermale necrolyse (Lyellsyndroom)	
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen				
	Artralgie	Spiertrekkingen	Myalgie	
Nier- en urinewegaandoeningen				
	Hoge mictiefrequentie ¹³	Dysurie	Urineretentie Mictiestoornis	
Voorplantingsstelsel- en borstaandoeningen				
	Gynaecologische bloedingen ¹⁴ Erectiestoornis	Seksuele disfunctie	Galactorroe Hyperprolactinemie	Postpartumbloeding ¹⁷

Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Niet bekend
	Ejaculatiestoornis ¹⁵		Priapisme	
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen				
Vermoeidheid ¹⁶	Zenuwachtig gevoel Koude rillingen	Malaise Abnormaal gevoel Koud gevoel Warm gevoel	Mucosale bloedingen	
Onderzoeken				
	Gewichtsverlies	Verhoogde Transaminases en gammaglutamyl-transferase		

¹ Inclusief anorexia

² Inclusief vroeg wakker worden, niet kunnen inslapen en 's nachts wakker worden

³ Inclusief verlies van libido

⁴ Inclusief nachtmerries

⁵ Inclusief anorgasmie

⁶ Inclusief voltooide suicide, suïcidale depressie, opzettelijke automutilatie, gedachten over automutilatie, suïcidaal gedrag, suïcidale gedachten, suicidepoging, sombere gedachten, gedrag tot automutilatie. Deze symptomen kunnen toe te schrijven zijn aan onderliggende ziekte

⁷ Inclusief hypersomnia, sedatie

⁸ Gebaseerd op ECG metingen tijdens de klinische studies

⁹ Inclusief warmteopwellingen

¹⁰ Inclusief atelectasis, interstitiele longziekte, pneumonie

¹¹ Omvat meestal gingiva-bloeding, haematemesis, hematochezia, rectale hemorragie, bloederige diarree, melaena en maagulcus met bloeding

¹² Inclusief erytheem, exfoliatieve rash, warmte-rash, rash, erythemateuze rash, folliculaire rash, algemene rash, maculaire rash, maculopapulaire rash, morbilliforme rash, papulaire rash, pruritische rash, vesiculaire rash, erythema rash van de navel

¹³ Inclusief pollakiurie

¹⁴ Inclusief cervicale bloeding, baarmoeder dysfunctie, uteriene bloeding, genitale hemorragie, menometrorragie, menorragie, metrorragie, polymenorrhoe, postmenopauzale hemorragie, uteriene hemorragie, vaginale hemorragie

¹⁵ Inclusief uitblijvende ejaculatie, ejaculatie dysfunctie, premature ejaculatie, vertraagde ejaculatie, retrograde ejaculatie

¹⁶ Inclusief asthenie

¹⁷ Dit voorval is gemeld voor de therapeutische groep van SSRI's/SNRI's (zie rubriek 4.4, 4.6).

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 selectieve serotonine heropname remmers (SSRI's) en tricyclische antidepressiva (TCA's) krijgen. Het mechanisme dat tot dit risico leidt is niet bekend.

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

d. Pediatriche patienten (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 pediatrisch klinisch onderzoek (n=610).

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

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

In pediatrisch klinisch onderzoek ging behandeling met fluoxetine ook gepaard met een daling van de alkalische fosfatase spiegels.

Geïsoleerde gevallen van bijwerkingen die mogelijk wijzen op vertraagde seksuele rijping of seksuele

disfunctie zijn ook gemeld uit pediatrisch onderzoek (zie ook rubriek 5.3).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

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

deze 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 Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten, Afdeling Vigilantie, Eurostation II, Victor Hortaplein 40/40, B-1060 Brussel Website: www.eenbijwerkingmelden.be
e-mail: adr@fagg.be

4.9 Overdosering

Symptomen

Gevallen van overdosering van uitsluitend fluoxetine hebben doorgaans een goedaardig verloop. Bij

overdosering zijn onder meer de volgende symptomen waargenomen: misselijkheid, braken,

convulsies, cardiovasculaire dysfunctie uiteenlopend van asymptomatische aritmieën (waaronder

sinusale en ventriculaire aritmie) of ECG-veranderingen die wijzen op QTc-verlenging tot hartstilstand

(waaronder zeer zeldzame gevallen van torsades de pointes), pulmonale dysfunctie en tekenen van

verandering in het centrale zenuwstelsel, variërend van opwinding tot coma. Sterfgevallen als gevolg

van overdosering van uitsluitend fluoxetine hebben zich uiterst zelden voorgedaan.

Behandeling

Bewaking van hart en vitale functies wordt aanbevolen, samen met algemene symptomatische en ondersteunende maatregelen. Er is geen specifiek antidotum bekend. Van geforceerde diurese, dialyse, hemoperfusie en wisseltransfusie is weinig positief effect te

verwachten. Geactiveerde kool, die met sorbitol kan worden gebruikt, kan even doeltreffend zijn als – of doeltreffender dan – braken of maagspoeling. Houd er bij de behandeling van overdosering

rekening mee dat er mogelijk meerdere geneesmiddelen bij betrokken 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

hebben gebruikt.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: selectieve serotonine heropname remmer,
ATC-code: N06A B03

Werkingsmechanisme

Fluoxetine is een selectieve remmer van de heropname van serotonine; deze functie is waarschijnlijk

bepalend voor het werkingsmechanisme. Fluoxetine kent praktisch geen affiniteit tot andere

receptoren zoals α_1 -, α_2 - en β -adrenerge serotonerge, dopaminerge, histaminerge₁, muscarinerge

receptoren en GABA-receptoren.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Depressieve episoden in engere zin: Er zijn klinische onderzoeken uitgevoerd bij patiënten met

depressieve episoden in engere zin versus placebo en actieve controlegroepen. Fluoxetin AB bleek, gemeten naar de Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D), significant effectiever dan placebo. In deze onderzoeken leverde Fluoxetin AB een significant hogere responscore (weergegeven door een afname van 50% in de HAM-D score) en remissiescore op, in vergelijking met placebo.

Dosis respons: Onderzoeken met een vaste dosering bij patiënten met depressie in engere zin lieten

een vlakke dosis responscurve zien wat geen verhoging van effectiviteit suggereert bij gebruik van een hogere dosis dan de aanbevolen dosering. Klinische ervaring leert echter dat sommige patiënten baat hebben bij het optitreren van de dosering.

Obsessieve-compulsieve stoornis: In korte-termijnonderzoeken (minder dan 24 weken) bleek

fluoxetine significant effectiever dan placebo. Een dosering van 20 mg per dag leverde therapeutisch

effect op, maar hogere doses (40 of 60 mg per dag) brachten hogere responscijfers teweeg. De

werkzaamheid is niet aangetoond in lange-termijnonderzoeken (drie verlengingsfasen van korte termijn onderzoeken en een recidive-preventieonderzoek).

Boulimia nervosa: In korte-termijnonderzoeken (minder dan 16 weken) met polikliniekpatienten die

voldeden aan de DSM-III-R-criteria voor boulimia nervosa, bleek fluoxetine in een dosering van 60

mg per dag significant effectiever voor de vermindering van eetbuien, braken en purgeergedrag dan

placebo. Ten aanzien van de werkzaamheid op langere termijn kunnen echter geen conclusies worden getrokken.

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

Pediatrische patiënten

Depressieve episoden in engere zin: Klinisch onderzoek is uitgevoerd bij kinderen en adolescenten

ouder dan 8 jaar in vergelijking tot placebo. Fluoxetin AB, bij een dosis van 20 mg, bleek significant meer effectief dan placebo in twee kortdurende pivotale onderzoeken, zoals gemeten door de afname van de Childhood Depression Rating Scale-Revised (CDRS-R) totaal scores en de Clinical Global Impression of Improvement (CGI-I) scores. In beide onderzoeken voldeden de patiënten aan de criteria voor matig tot ernstige MDD (DSM-III of DSM-IV) van 3 verschillende evaluaties door praktiserende kinderpsychiaters.

Werkzaamheid in de fluoxetine onderzoeken kan afhankelijk zijn van de inclusie van een selectieve patiënten populatie (een die niet spontaan hersteld is binnen een periode van 3-5 weken en bij wie de depressie vasthoudend was ondanks aanzienlijke aandacht). Er zijn slechts beperkte gegevens beschikbaar over de veiligheid en werkzaamheid na 9 weken. In het algemeen is het bewijs voor de werkzaamheid van fluoxetine bescheiden. Respons waarden (primaire eindpunt gedefinieerd als een 30% daling in CDRS-R score) liet een statistisch significant verschil zien in een van de twee pivotale onderzoeken (58% voor fluoxetine versus 32% voor placebo, $p=0,013$ en 65% voor fluoxetine versus 54% voor placebo, $p=0,093$). In deze beide onderzoeken waren de gemiddelde absolute veranderingen in CDRS-R van baseline tot eindpunt 20 voor fluoxetine versus 11 voor placebo, $p=0,002$ en 22 voor fluoxetine versus 15 voor placebo, $p<0,001$.

Effecten op de groei, zie rubrieken 4.4 en 4.8: In een 19 weken durende klinisch onderzoek waren pediatrische patiënten die behandeld werden met fluoxetine, gemiddeld 1,1 cm minder in lengte gegroeid ($p=0,004$) en 1,1 kg minder in gewicht aangekomen ($p=0,008$) dan patiënten die behandeld werden met placebo.

In een retrospectief observationeel onderzoek met gepaarde controle met een gemiddelde van 1,8 jaar blootstelling aan fluoxetine, vertoonden pediatrische patiënten die behandeld werden met fluoxetine geen verschil in lengtegroei, aangepast naar de verwachte lengtegroei, in vergelijking met de gepaarde controlegroep (0,0 cm, $p=0,9673$).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

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

Distributie

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

Biotransformatie

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

Eliminatie

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

Speciale groepen patiënten

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

Pediatrische patiënten:

De gemiddelde fluoxetine concentratie bij kinderen is ongeveer 2 keer hoger dan waargenomen bij adolescenten en de gemiddelde norfluoxetine concentratie 1,5 keer hoger. Steady state plasma concentraties zijn afhankelijk van lichaamsgewicht en zijn hoger in laaggewicht kinderen (zie rubriek 4.2). Zoals bij volwassenen accumuleren fluoxetine en norfluoxetine in grote mate na meervoudig orale dosis; steady state concentraties werden bereikt binnen 3-4 weken van dagelijks doseren.

Leverinsufficiëntie: In geval van leverinsufficiëntie (alcoholische cirrose) worden de halfwaardetijden

van fluoxetine en norfluoxetine verlengd tot respectievelijk 7 en 12 dagen. Een lagere of minder frequente dosering moet dan worden overwogen.

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

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

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

Onderzoek bij volwassen dieren

In een reproductieonderzoek bij ratten over 2 generaties gaf fluoxetine geen bijwerkingen op de paring of vruchtbaarheid van ratten, was het niet teratogeen en had het geen invloed op de groei, ontwikkeling of de reproductieparameters van het nageslacht. De concentraties in het dieet kwamen overeen met doseringen van 1,5, 3,9, en 9,7 mg fluoxetine/kg lichaamsgewicht. Mannelijke muizen die gedurende 3 maanden dagelijks behandeld waren met fluoxetine in hun dieet in een dosering overeenkomend met 31 mg/kg, vertoonden een gewichtsafname van de testes en hypospermatogenese. Deze dosering oversteeg echter de maximaal getolereerde dosis (MTD) omdat er duidelijke verschijnselen van toxiciteit te zien waren.

Juveniele dieronderzoeken

In een juveniel toxicologisch onderzoek in CD ratten resulteerde toediening van 30 mg/kg/dag van fluoxetine hydrochloride op postnatale dagen 21 tot 90 tot irreversibele testiculaire degeneratie en necrose, epididymale epitheliale vacuolatie, onvolgroeidheid en inactiviteit van het vrouwelijke voortplantingsstelsel en afgenomen vruchtbaarheid. Vertraging in seksuele ontwikkeling trad op bij mannen (10 en 30 mg/kg/dag) en vrouwen (30 mg/kg/dag). De significantie van deze bevindingen bij mensen is onbekend. Ratten die 30 mg/kg kregen hadden ook een afgenomen femur lengte vergeleken met de controle groep en skeletspier degeneratie, necrose en regeneratie. Bij 10 mg/kg/dag, werden plasma spiegels bereikt bij dieren van ca. 0,8 tot 8,8 keer (fluoxetine) en 3,6 tot 23,2 keer (norfluoxetine) van de waarden die normaal gesproken gezien worden bij pediatrische patiënten. Bij 3 mg/kg/dag werden plasmaspiegels bereikt bij dieren van ca. 0,04 tot 0,5 keer (fluoxetine) en 0,3 tot 2,1 keer (norfluoxetine) van de waarden die normaal gesproken worden gezien bij pediatrische patiënten.

Een onderzoek bij juveniele muizen liet zien dat remming van de serotonine transporter de vorming van botgroei voorkomt. Deze bevinding lijkt ondersteund te worden door klinische waarnemingen. De reversibiliteit van dit effect is niet vastgesteld.

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

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Inhoud capsule:

gepregelatiniseerd zetmeel (maïszetmeel)
microkristallijne cellulose
watervrij colloïdaal siliciumdioxide

Capsulewand:

Patentblauw V (E131)
Geel ijzeroxide (E172)
Titaandioxide (E171)
Gelatine
Natriumlaurylsulfaat

Drukinkt

schellak, (zwart) ijzeroxide (E172),

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4. Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Fluoxetin AB is beschikbaar in transparante PVC/PVdC-Aluminium blisterverpakking en in HDPE flessen.

Blisterverpakking: 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90 en 98 harde capsules.
HDPE-fles: 250 harde capsules

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak.
Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

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

Aurobindo N.V., E. Demunterlaan 5 box 8, 1090 Brussel

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

Fluoxetin AB 20 mg harde capsules – blisterverpakking	BE531555
Fluoxetin AB 20 mg harde capsules – HDPE-fles	BE531564

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 29/07/2022

10. DATUM VAN HERZIENING / GOEDKEURING VAN DE TEKST

Datum van herziening van de tekst: 07/2021
Datum van goedkeuring van de tekst: 08/2022