

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Fluoxetine EG 20 mg dispergeerbare tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke dispergeerbare tablet bevat 22,40 mg fluoxetinehydrochloride equivalent aan 20 mg fluoxetine.

Hulpstoffen met bekend effect

Elke tablet bevat 146,60 mg lactosemonohydraat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Dispergeerbare tablet
Witte ronde tablet met breukstrepen aan beide zijden.

De tablet kan gedeeld worden in gelijke doses.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1. Therapeutische indicaties

Volwassenen

- Majeure depressieve episoden.
- Obsessieve compulsieve stoornis.
- Boulimia nervosa: Fluoxetine EG 20 mg is geïndiceerd als aanvulling op psychotherapie voor het verminderen van eetbuien en purgeergedrag.

Kinderen en adolescenten vanaf 8 jaar

- Matige tot ernstige majeure depressieve episode, indien de depressie niet reageert op een psychologische behandeling na 4-6 sessies. Antidepressiva mogen enkel in combinatie met een gelijktijdige psychologische behandeling aan kinderen of jongeren met matige tot ernstige depressie gegeven worden.

4.2. Dosering en wijze van toediening

Dosering

Majeure 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. Hoewel bij hogere doseringen het risico van bijwerkingen mogelijk 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 de laagst mogelijke effectieve dosering kan worden gehouden.

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

Obsessieve compulsieve stoornis

Volwassenen en ouderen

De aanbevolen dosis is 20 mg per dag.

Hoewel bij sommige patiënten het risico van bijwerkingen mogelijk toeneemt bij hogere doseringen dan 20 mg/dag, kan bij onvoldoende respons op de 20 mg na twee weken een geleidelijke dosisverhoging worden overwogen tot een maximum van 60 mg.

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

Al ontbreken systematische onderzoeken naar het antwoord op de vraag hoe lang behandeling met fluoxetine moet worden voortgezet, de obsessieve compulsieve stoornis (OCS) is een chronische aandoening en het is redelijk, voortzetting na 10 weken te overwegen bij patiënten die responderen. Dosisaanpassingen moeten zorgvuldig op de individuele patiënt worden afgestemd, zodat de patiënt op de laagst mogelijke effectieve dosering kan worden gehouden. De behandelingsbehoefte moet met regelmaat opnieuw worden bepaald. Sommige artsen zijn voorstander van gelijktijdige toepassing van gedragspsychotherapie bij patiënten die goed op farmacotherapie reageren.

De werkzaamheid op langere termijn (meer dan 24 weken) is bij 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

Volwassenen

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

Na beëindiging van de toediening blijven actieve bestanddelen van het geneesmiddel nog wekenlang in het lichaam aanwezig. Men dient daarmee rekening te houden bij aanvang of beëindiging van de behandeling.

Pediatrische populatie

Kinderen en jongeren vanaf 8 jaar (matige tot ernstige majeure depressieve episode)

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

Kinderen met een laag gewicht

Door de hogere plasmaspiegels bij kinderen met een laag gewicht kan het therapeutische 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.

Ontwenningverschijnselen waargenomen bij stoppen van de therapie met SSRI's

Abrupt stoppen van de therapie moet vermeden worden. Wanneer gestopt wordt met de behandeling met Fluoxetine EG, moet de dosering stapsgewijs over een periode van ten minste 1-2 weken afgebouwd worden om het risico van ontwenningverschijnselen te verminderen (zie rubriek 4.4 en rubriek 4.8). Wanneer onverdraaglijke symptomen optreden na een verlaging van de dosering of bij stopzetting van de behandeling, kan overwogen worden de voorheen voorgeschreven dosering te hervatten. Vervolgens kan de arts het afbouwen van de dosis voortzetten, maar aan een geleidelijker tempo.

Ouderen

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.

Verminderde leverfunctie

Men dient een lagere of minder frequente dosis (bijv. om de andere 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 in zich bergt (zie rubriek 4.5).

Wijze van toediening

Voor orale toediening.

Fluoxetine kan tijdens of tussen de maaltijden ingenomen worden. Fluoxetine 20 mg dispergeerbare tabletten kan in zijn geheel ingeslikt worden met water of gedispergeerd in water. De bekomen suspensie wordt onmiddellijk en helemaal ingeslikt.

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 irreversibele, niet-selectieve monoamineoxidaseremmers (MAOI) (bijv. iproniazide) (zie rubrieken 4.4 en 4.5).

Fluoxetine is gecontra-indiceerd in combinatie met metoprolol dat voor hartfalen wordt gebruikt (zie rubriek 4.5).

4.4. Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Pediatrische populatie

Zelfmoordgedrag (zelfmoordpoging en zelfmoordgedachten) en vijandigheid (voornamelijk agressie, oppositioneel gedrag en woede) werden vaker waargenomen in klinische studies bij kinderen en adolescenten behandeld met antidepressiva in vergelijking met hen die behandeld werden met placebo.

Fluoxetine mag enkel gebruikt worden bij kinderen en adolescenten van 8 tot 18 jaar voor de behandeling van matige tot ernstige majeure depressieve episoden en mag niet gebruikt worden bij andere indicaties.

Indien op basis van de klinische noodzaak toch een beslissing tot behandeling wordt genomen, dient de patiënt nauwgezet te worden opgevolgd voor het optreden van zelfmoordverschijnselen. Bovendien zijn er slechts beperkte gegevens beschikbaar over de veiligheid op lange termijn bij kinderen en adolescenten wat de effecten op groei, seksuele maturiteit en cognitieve, emotionele en gedragsontwikkeling betreft (zie rubriek 5.3).

In een 19 weken durend klinisch onderzoek werd een verminderde lengtegroei en een verminderde gewichtstoename gezien bij kinderen en adolescenten behandeld met fluoxetine (zie rubriek 4.8). 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 4.8 en 5.3). Groei en puberteitontwikkeling (lengte, gewicht en TANNER stadium) dienen daarom gevolgd te worden tijdens en na behandeling met fluoxetine. Indien één van beide vertraagd is, dient verwijzing naar een kinderarts overwogen te worden.

In klinisch onderzoek met kinderen 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/de adolescent en/of de ouders.

Huiduitslag en overgevoelighedsreacties

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

Convulsies

Convulsies vormen bij het gebruik van antidepressiva een mogelijke risicofactor. Daarom moet behandeling met fluoxetine, evenals bij andere antidepressiva het geval is, bij patiënten met een voorgeschiedenis van convulsies met omzichtigheid worden aangevangen.

De behandeling moet worden gestaakt indien zich bij een patiënt convulsies ontwikkelen of indien de frequentie van convulsies toeneemt. Het gebruik van fluoxetine moet worden vermeden bij patiënten met onstabiele convulsieve stoornissen/epilepsie, en patiënten met beheersbare epilepsieklasten moeten zorgvuldig worden gecontroleerd (zie rubriek 4.5).

Elektroconvulsietherapie (ECT)

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

Manie

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

Lever-/nierfunctie

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

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, tijdens de behandeling met tamoxifen vermeden worden (zie rubriek 4.5).

Cardiovasculaire effecten

Tijdens de periode dat het middel op de markt is, zijn er gevallen van verlenging van het QT-interval en ventriculaire aritmie, waaronder torsade de pointes, gemeld (zie rubrieken 4.5, 4.8 en 4.9).

Fluoxetine dient met voorzichtigheid gebruikt te worden bij patiënten met aandoeningen zoals congenitaal lang QT-syndroom, een familiale voorgeschiedenis van QT-verlenging of andere klinische aandoeningen die predisponeren voor aritmieën (bijv. hypokaliëmie, hypomagnesiëmie, bradycardie, acuut myocardinfarct of ongecontroleerd hartfalen) of bij verhoogde blootstelling aan fluoxetine (bijv. leverfunctiestoornis).

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 hartaritmie voordoen, dient de behandeling stopgezet te worden en dient er een ECG gemaakt te worden.

Gewichtsverlies

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

Diabetes

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

Suicide/suïcidale gedachten of klinische verergering

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

van het herstel kan toenemen.

Andere psychiatrische aandoeningen waarvoor Fluoxetine wordt voorgeschreven kunnen ook geassocieerd worden met een toegenomen risico op suïcidegerelateerde gebeurtenissen. Bovendien kunnen deze aandoeningen comorbide zijn met episodes van majeure depressie. Dezelfde voorzorgsmaatregelen die in acht worden genomen bij de behandeling van patiënten met majeure depressieve stoornis moeten daarom in acht worden genomen bij de behandeling van patiënten met andere psychiatrische aandoeningen.

Patiënten met een voorgeschiedenis van suïcidegerelateerde gebeurtenissen of patiënten die voorafgaand aan het begin van de behandeling in significante mate suïcidale ideeën vertonen, lopen een groter risico op het ontwikkelen van suïcidale gedachten of suïcidepogingen en moeten tijdens de behandeling nauwgezet gevolgd worden.

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

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

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

Acathisie/psychomotorische onrust

Het gebruik van fluoxetine is in verband gebracht met het ontwikkelen van acathisie, gekenmerkt door een subjectieve onaangename of uitputtende rusteloosheid en drang om te bewegen, vaak vergezeld met niet stil kunnen zitten of staan. Dit treedt het vaakst op in de eerste paar weken van de behandeling. Bij patiënten die deze symptomen ontwikkelen, kan het verhogen van de dosis schadelijk zijn.

Hemorragie

Er is melding gemaakt van cutane bloedingsafwijkingen in samenhang met het gebruik van SSRI's, zoals ecchymose en purpura. Ecchymose is gemeld als een sporadisch optredende reactie op behandeling met fluoxetine. Andere hemorragische verschijnselen (bijv. gynaecologische bloedingen, gastro-intestinale bloedingen en andere cutane of mucosale bloedingen) zijn zelden gemeld. SSRI's/SNRI's kunnen het risico op postpartumbloeding verhogen (zie rubriek 4.6, 4.8).

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten die SSRI's gebruiken, vooral bij gelijktijdig gebruik met orale anticoagulantia, geneesmiddelen die de trombocytfunctie 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).

Ontwenningverschijnselen waargenomen bij stoppen van de behandeling met SSRI's

Ontwenningverschijnselen komen vaak voor, wanneer de behandeling beëindigd wordt, vooral als abrupt gestopt wordt (zie rubriek 4.8). In klinische onderzoeken traden bij stopzetting van de behandeling bij ongeveer 60 % van de patiënten bijwerkingen op, zowel in de fluoxetine- als in de

placebogroep. Van deze bijwerkingen was in de fluoxetinegroep 17 % en in de placebogroep 12 % ernstig van aard.

Het risico van ontwenningssverschijnselen kan van verschillende factoren afhangen zoals de duur en de dosis van de therapie en de mate van dosisreductie. Duizeligheid, zintuigstoornissen (inclusief paresthesie), slaapstoornissen (inclusief slapeloosheid en intense dromen), asthenie, agitatie of angst, misselijkheid en/of braken, tremor en hoofdpijn zijn de meest frequent gerapporteerde reacties. Over het algemeen zijn deze symptomen mild tot matig van aard. Bij sommige patiënten kunnen ze echter ernstig zijn. Ze treden gewoonlijk in de eerste dagen na het stoppen van de behandeling op. Over het algemeen zijn deze symptomen zelflimiterend en gewoonlijk verdwijnen ze binnen twee weken, hoewel ze bij sommige personen langer kunnen duren (2-3 maanden of meer). Indien de behandeling wordt stopgezet, wordt dan ook geadviseerd Fluoxetine EG geleidelijk af te bouwen gedurende minstens één tot twee weken naargelang de behoefte van de patiënt (zie “Ontwenningssverschijnselen waargenomen bij stoppen van de therapie met SSRI’s”, rubriek 4.2).

Mydriasis

Mydriasis werd gemeld in associatie met fluoxetine. Daarom dient men voorzichtig te zijn bij het voorschrijven van fluoxetine aan patiënten met verhoogde intraoculaire druk of een risico op acuut nauwehoekglaucoom.

Serotoninesyndroom of reacties gelijkend op maligne neurolepticasyndroom

In zeldzame gevallen is melding gemaakt van serotoninesyndroom of van reacties gelijkend op maligne neurolepticasyndroom in samenhang met behandeling met fluoxetine, vooral wanneer fluoxetine werd toegediend in combinatie met andere serotonerge stoffen (o.a. L-tryptofaan en 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 mogelijke snelle fluctuaties van levensfuncties, veranderingen in de mentale gesteldheid, zoals verwardheid, geïrriteerdheid en extreme agitatie die zich ontwikkelt tot delirium en coma). In zulke gevallen moet ondersteunende symptomatische behandeling worden ingezet.

Irreversibele, niet-selectieve monoamineoxidaseremmers (bijv. iproniazide)

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

In deze gevallen werden symptomen waargenomen gelijkend op het serotoninesyndroom (dat op zijn beurt gelijkenis vertoont met het maligne neurolepticasyndroom en als zodanig kan worden gediagnosticeerd). Bij patiënten die dergelijke reacties ondervinden kunnen cyproheptadine of dantroleen een gunstige invloed hebben. Enkele symptomen van medicinale interactie met een MAOI zijn: hyperthermie, stijfheid, myoclonus, autonome instabiliteit, soms met snelle fluctuatie van levensfuncties, 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). Wegens het twee weken durend effect van deze laatste mag een behandeling met fluoxetine pas twee weken nadat de irreversibele niet-selectieve MAOI is stopgezet, worden opgestart. 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.

Seksuele disfunctie

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

Dit geneesmiddel bevat lactose

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

4.5. Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Halfwaardetijd

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

Gecontra-indiceerde combinaties

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

In deze gevallen werden symptomen waargenomen gelijkend op het serotoninesyndroom (dat op zijn beurt gelijkenis vertoont met het maligne neurolepticasyndroom en als zodanig kan worden gediagnosticeerd). Bij patiënten die dergelijke reacties ondervinden kunnen cyproheptadine of dantroleen een gunstige invloed hebben. Enkele symptomen van medicinale interactie met een MAOI zijn: hyperthermie, stijfheid, myoclonus, autonome instabiliteit, soms met snelle fluctuatie van levensfuncties, 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). Wegens het twee weken durend effect van deze laatste mag een behandeling met fluoxetine pas twee weken nadat de irreversibele niet-selectieve MAOI is stopgezet, worden opgestart. 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 dat gebruikt wordt voor hartfalen: het risico op door metoprolol veroorzaakte bijwerkingen, waaronder excessieve bradycardie, kan verhoogd zijn als gevolg van een remming van zijn metabolisme door fluoxetine (zie rubriek 4.3).

Niet aanbevolen combinaties

Tamoxifen: Farmacokinetische interactie tussen CYP2D6-remmers en tamoxifen, waarbij een afname van de plasmaspiegels van een van de meer actieve vormen van tamoxifen, namelijk endoxifen, met 65-75% werd waargenomen, is gemeld in de literatuur. Verminderde werkzaamheid van tamoxifen is gemeld bij gelijktijdig gebruik van sommige SSRI antidepressiva in een aantal studies. Aangezien een verminderde werking van tamoxifen niet uitgesloten kan worden, moet gelijktijdige toediening met krachtige CYP2D6-remmers (met inbegrip van fluoxetine), wanneer mogelijk, vermeden worden (zie rubriek 4.4).

Alcohol: Bij formeel onderzoek bleek dat fluoxetine het alcoholgehalte in het bloed niet verhoogt en de effecten 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): Risico op serotoninesyndroom inclusief diarree, tachycardie, zweten, tremor, verwardheid of coma. Als gelijktijdig gebruik van deze werkzame stoffen met fluoxetine niet vermeden kan worden, is nauwgezette klinische monitoring vereist en moeten de gelijktijdig toegediende middelen in de laagste aanbevolen doses worden opgestart (zie rubriek 4.4).

Mequitazine: het risico op door mequitazine veroorzaakte bijwerkingen (zoals verlenging van het QT-interval) kan verhoogd zijn als gevolg van een remming van zijn metabolisme door fluoxetine.

Combinaties die voorzichtigheid vereisen

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

Serotonerge geneesmiddelen (lithium, buprenorfine, tramadol, triptanen, tryptofaan, selegiline (MAOI-B), sint-janskruid (Hypericum perforatum)): Er zijn meldingen geweest van een mild serotoninesyndroom wanneer SSRI's samen toegediend werden met geneesmiddelen met een serotonerg effect. Daarom is bij gelijktijdig gebruik van fluoxetine en deze geneesmiddelen voorzichtigheid geboden en is meer nauwgezette en meer frequente klinische monitoring vereist (zie rubriek 4.4).

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

Andere geneesmiddelen die door CYP2D6 worden gemetaboliseerd: Fluoxetine is een krachtige remmer van het CYP2D6-enzym en daarom kan gelijktijdige behandeling met geneesmiddelen die ook door dit enzymstelsel worden gemetaboliseerd, interacties tussen de middelen als gevolg hebben, vooral met geneesmiddelen die een smalle therapeutische index hebben (zoals flecaïnide, propafenon en nebivolol) en geneesmiddelen die getitreerd worden, maar ook met atomoxetine, carbamazepine, tricyclische antidepressiva en risperidon. Men dient behandeling met deze middelen te initiëren met of bij te stellen naar de laagste dosis van hun dosisbereik. Deze aanwijzing gaat ook op indien tijdens de voorafgaande 5 weken fluoxetine is gebruikt.

Geneesmiddelen die de hemostase beïnvloeden (orale anticoagulantia, ongeacht hun mechanisme, trombocytenuitstroomremmers waaronder aspirine en NSAID's): Risico op toegenomen bloedingen. Klinische monitoring en meer frequente monitoring van de INR met orale anticoagulantia is noodzakelijk. Tijdens de behandeling met fluoxetine en na stopzetting ervan kan een dosisaanpassing nodig zijn (zie rubrieken 4.4 en 4.8).

Cyproheptadine: Er zijn afzonderlijke gevallen gemeld waarin de antidepressieve werking van fluoxetine verminderd was wanneer het samen met cyproheptadine werd gebruikt.

Geneesmiddelen die hyponatriëmie veroorzaken: Hyponatriëmie is een bijwerking van fluoxetine. Gelijktijdig gebruik met andere middelen die in verband zijn gebracht met hyponatriëmie (bijv. diuretica, desmopressine, carbamazepine en oxcarbazepine), kan het risico verhogen (zie rubriek 4.8).

Geneesmiddelen die de epileptogene drempel verlagen: Convulsies zijn een bijwerking van fluoxetine. Gelijktijdig gebruik met andere middelen die de epileptogene drempel kunnen verlagen (bijv. tricyclische antidepressiva, andere SSRI's, fenothiazinen, butyrofenonen, mefloquine, chloroquine, bupropion, tramadol), kan het risico verhogen.

4.6. Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Gegevens over een groot aantal aan fluoxetine blootgestelde zwangerschappen leveren geen aanwijzingen op van teratogene effecten van fluoxetine.

Enkele epidemiologische studies suggereren een verhoogd risico op cardiovasculaire afwijkingen ten gevolge van het gebruik van fluoxetine tijdens het eerste trimester van de zwangerschap. Het mechanisme daarvan is niet gekend. Globaal genomen suggereren de gegevens dat het risico op een baby met een cardiovasculaire afwijking na blootstelling van de moeder aan fluoxetine rond de 2/100 ligt, in vergelijking met het verwachte percentage van ongeveer 1/100 in de algemene populatie.

Epidemiologische gegevens suggereerden dat het gebruik van SSRI's in geval van zwangerschap, vooral op het einde van de zwangerschap, het risico op persisterende pulmonale hypertensie bij de neonaat (PPHN) kan verhogen. Het waargenomen risico betrof ongeveer 5 gevallen op 1.000 zwangerschappen. In de algemene populatie komen 1 tot 2 gevallen van PPHN op 1.000 voor.

Hoewel fluoxetine tijdens de zwangerschap gebruikt kan worden, moet echter wel voorzichtigheid worden betracht, vooral tijdens de laatste zwangerschapsfase of vlak voor aanvang van de weeën, aangezien enkele andere effecten bij pasgeborenen zijn gemeld: geïrriteerdheid, tremor, hypotonie, aanhoudend huilen, moeite met zuigen of met slapen. Deze symptomen kunnen wijzen op zowel serotonerge effecten als een ontwenningssyndroom. Het tijdstip en de duur van deze symptomen kunnen verband houden met de lange halfwaardetijd van fluoxetine (4-6 dagen) en van de werkzame metabooliet norfluoxetine (4-16 dagen).

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

Borstvoeding

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

Vruchtbaarheid

Gegevens over dieren hebben aangetoond dat fluoxetine de kwaliteit van het sperma kan beïnvloeden (zie rubriek 5.3).

Gevallen die gemeld werden bij mensen behandeld met enkele SSRI's hebben aangetoond dat een effect op de spermakwaliteit reversibel is.

Een impact op de vruchtbaarheid bij de mens werd tot nog toe niet waargenomen.

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

Fluoxetine heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Hoewel 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 fluoxetine hun prestaties niet negatief beïnvloedt.

4.8. Bijwerkingen

a) Samenvatting van het veiligheidsprofiel

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

b) Lijst van bijwerkingen

In de onderstaande lijst staan de bijwerkingen die zijn waargenomen bij behandeling van volwassen en pediatrische patiënten met fluoxetine. Sommige van deze bijwerkingen zijn gemeenschappelijk met andere SSRI's.

De volgende frequenties werden berekend op basis van klinische studies met volwassenen (n = 9.297) en spontane meldingen.

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

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

Zelden: Trombocytopenie, neutropenie, leukopenie

Immuunsysteemaandoeningen

Zelden: Anafylactoïde reactie, serumziekte

Endocriene aandoeningen

Zelden: Inadequate afscheiding van het antidiuretische hormoon

Voedings- en stofwisselingsstoornissen

Vaak: Verminderde eetlust¹

Zelden: Hyponatriëmie (waaronder serumnatrium lager dan 110 mmol/l)*

Psychische stoornissen

Zeer vaak: Insomnia²

Vaak:	Angst, nervositeit, rusteloosheid, gespannenheid, verminderd libido ³ , slaapstoornissen, abnormale dromen ⁴
Soms:	Depersonalisatie, abnormaal denken, opgewekte stemming, euforische stemming, abnormaal orgasme ⁵ , bruxisme, suicidale ideeën en suïcidaal gedrag ⁶
Zelden:	Hypomanie, manie, hallucinaties, agitatie, paniekaanvallen, verwardheid, dysfemie, agressie
Niet bekend:	Concentratiestoornissen

Zenuwstelselaandoeningen

Zeer vaak:	Hoofdpijn
Vaak:	Aandachtsstoornissen, duizeligheid, dysgeusie, lethargie, somnolentie ⁷ , tremor
Soms:	Psychomotorische rusteloosheid, dyskinesie, ataxie, evenwichtsstoornis, myoclonus, verminderd geheugen
Zelden:	Convulsies, acathisie (zie rubriek 4.4), buccoglossaal syndroom, serotoninesyndroom

Oogaandoeningen

Vaak:	Wazig zicht
Soms:	Mydriasis

Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen

Soms:	Tinnitus
-------	----------

Hartaandoeningen

Vaak:	Palpataties
Zelden:	Ventriculaire aritmie waaronder torsade de pointes, QT-verlenging op het electrocardiogram

Bloedvataandoeningen

Vaak:	Blozen ⁸
Soms:	Hypotensie
Zelden:	Vasculitis, vasodilatatie

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Vaak:	Geeuwen
Soms:	Dyspneu, epistaxis
Zelden:	Faryngitis, pulmonale reacties (waaronder ontstekingsprocessen van variërende histopathologie en/of fibrose) ⁹ . Dyspneu is mogelijk het enige voorafgaande symptoom.

Maagdarmstelselaandoeningen

Zeer vaak:	Diarree, misselijkheid
Vaak:	Braken, dyspepsie, droge mond
Soms:	Dysfagie, gastro-intestinale bloeding ¹⁰
Zelden:	Oesofageale pijn

Lever- en galaandoeningen

Zelden:	Idiosyncratische hepatitis
---------	----------------------------

Huid- en onderhuidaandoeningen

Vaak:	Rash ¹¹ , urticaria, pruritus, hyperhidrose
-------	--

Soms: Alopecia, verhoogde neiging tot blauwe plekken, koud zweet
Zelden: Angio-oedeem, ecchymose, fotosensitiviteit, purpura, erythema multiforme dat kan evolueren tot het Stevens-Johnson-syndroom of toxische epidermale necrolyse (syndroom van Lyell)

Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen

Vaak: Artralgie
Soms: Spiertrekkingen
Zelden: Myalgie

Nier- en urinewegaandoeningen

Vaak: Verhoogde mictiefrequentie¹²
Soms: Dysurie
Zelden: Urineretentie, mictiestoornis

Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen

Vaak: Gynaecologische bloeding¹³, erectiestoornis, ejaculatiestoornis¹⁴
Soms: Seksuele disfunctie
Zelden: Galactorroe, hyperprolactinemie, priapisme
Niet bekend: Postpartumbloeding*

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Zeer vaak: Vermoeidheid¹⁵
Vaak: Zich zenuwachtig voelen, koude rillingen
Soms: Malaise, abnormaal gevoel, koud gevoel, warm gevoel
Zelden: Mucosale bloeding

Onderzoeken

Vaak: Gewichtsverlies
Zelden: Verhoging van transaminasen, verhoging van gamma-glutamyltransferase

*Hyponatriëmie is zelden gerapporteerd en bleek na beëindiging van de fluoxetinemedicatie reversibel te zijn. Sommige van deze gevallen waren mogelijk het gevolg van inadequate afscheiding van het antidiuretische hormoon. Het merendeel van de rapporten had betrekking op oudere patiënten en patiënten die diuretica gebruikten of anderzijds een volumevermindering hadden.

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 suïcide, suïcidale depressie, opzettelijke automutilatie, gedachten over automutilatie, suïcidaal gedrag, suïcidale ideeën, suïcidepoging, sombere gedachten, gedrag tot automutilatie. Deze symptomen kunnen toe te schrijven zijn aan een onderliggende ziekte.

⁷ Inclusief hypersomnia, sedatie

⁸ Inclusief warmteopwellingen

⁹ Inclusief atelectasis, interstitiële longziekte, pneumonie

¹⁰ Omvat meestal tandvlesbloeding, haematemesis, hematochezia, rectale hemorrhagie, bloederige diarree, melaena en maagulcus met bloeding

- ¹¹ 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
- ¹² Inclusief pollakiurie
- ¹³ Inclusief cervicale bloeding, baarmoederdisfunctie, uteriene bloeding, genitale hemorrhagie, menometrorragie, menorragie, metrorragie, polymenorrhoe, postmenopauzale hemorrhagie, uteriene hemorrhagie, vaginale hemorrhagie
- ¹⁴ Inclusief uitblijvende ejaculatie, ejaculatie-disfunctie, premature ejaculatie, vertraagde ejaculatie, retrograde ejaculatie
- ¹⁵ Inclusief asthenie
- * 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 ideeën of verslechtering van de klinische toestand: Er zijn gevallen van suïcidale ideeën en suïcidaal gedrag gemeld tijdens de behandeling met fluoxetine of kort na beëindiging van de behandeling (zie rubriek 4.4).

Botbreuken: Epidemiologische studies, voornamelijk uitgevoerd bij patiënten van 50 jaar en ouder, laten een verhoogde kans op botbreuken zien bij patiënten die selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI's) en tricyclische antidepressiva (TCA's) kregen. Het mechanisme dat tot dit risico leidt is niet bekend.

Ontwenningssverschijnselen waargenomen bij stopzetting van een behandeling met fluoxetine
Het stoppen van de behandeling met fluoxetine (in het bijzonder wanneer abrupt wordt gestopt) leidt vaak tot ontwenningssverschijnselen. Duizeligheid, zintuigstoornissen (waaronder paraesthesie), slaapstoornissen (waaronder slapeloosheid en intense dromen), asthenie, agitatie of angst, misselijkheid en/of braken, tremor en hoofdpijn zijn de meest frequent gerapporteerde reacties. Over het algemeen zijn deze verschijnselen mild tot matig en zelflimiterend van aard. Bij sommige patiënten kunnen ze echter ernstig zijn en/of langer duren (zie rubriek 4.4). Daarom wordt geadviseerd de dosering geleidelijk af te bouwen als de behandeling met fluoxetine niet langer nodig is (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

d) Pediatriche patiënten (zie rubrieken 4.4 en 5.1)

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

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

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

Na 19 weken behandeling waren kinderen die in een klinisch onderzoek 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. Geïsoleerde gevallen van

groeiachterstand zijn ook gemeld na klinisch gebruik. Geïsoleerde gevallen van bijwerkingen die mogelijk wijzen op vertraagde seksuele ontwikkeling of seksuele disfunctie zijn gemeld uit pediatrisch onderzoek. In pediatrisch klinisch onderzoek is de behandeling met fluoxetine ook geassocieerd met een afname in alkalinefosfatasespiegels.

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:

België:

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten - www.fagg.be -
Afdeling Vigilantie : Website: www.eenbijwerkingmelden.be - E-mail: adr@fagg-afmps.be.

Luxemburg:

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy of Division de la Pharmacie et des Médicaments de la Direction de la Santé : www.guichet.lu/pharmacovigilance.

4.9. Overdosering

Symptomen

Gevalle van overdosering van uitsluitend fluoxetine hebben doorgaans een goedaardig verloop. Bij overdosering zijn onder meer de volgende symptomen waargenomen: misselijkheid, braken, convulsies, cardiovasculaire disfunctie uiteenlopend van asymptomatische aritmieën (waaronder nodaal ritme en ventriculaire aritmie) of ECG-veranderingen die wijzen op QTc-verlenging tot hartstilstand (waaronder zeer zeldzame gevallen van torsade de pointes), pulmonale disfunctie en tekenen van verandering in het centrale zenuwstelsel, variërend van opwinding tot coma. Sterfgevallen als gevolg van overdosering van uitsluitend fluoxetine hebben zich uiterst sporadisch voorgedaan.

Behandeling

Bewaking van hart- en levensfuncties wordt aanbevolen, evenals algemene symptomatische en ondersteunende maatregelen. Een specifiek antidotum is niet bekend. Van geforceerde diurese, dialyse, hemoperfusie en wisseltransfusie is weinig positief effect te verwachten. Geactiveerde kool, die met sorbitol kan worden gebruikt, kan even doeltreffend zijn als - of doeltreffender dan - braken of maagspoeling. Houd bij de behandeling van overdosering rekening met de mogelijkheid van meervoudige medicinale inwerking. Bij patiënten die buitensporige hoeveelheden van een tricyclisch antidepressivum hebben ingenomen kan intensieve medische observatie voor langere duur noodzakelijk zijn, indien zij tevens fluoxetine gebruiken of recent hebben gebruikt.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1. Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Antidepressiva, selectieve serotonineheropnameremmers
ATC-code: N06AB03

Fluoxetine is een selectieve remmer van de heropname van serotonine; deze functie is waarschijnlijk bepalend voor het werkingsmechanisme. Fluoxetine kent praktisch geen affiniteit

voor andere receptoren zoals α 1-, α 2- en β -adrenerge serotonerge, dopaminerge, histaminerge₁, muscarinerge receptoren en GABA-receptoren.

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

Dosisrespons: Studies met een vaste dosering bij patiënten met majeure depressie liet een vlakke dosis responscurve zien, wat geen verhoging van effectiviteit suggereert bij gebruik van een hogere dosis dan de aanbevolen dosering. Uit klinische ervaring blijkt echter dat sommige patiënten baat hebben bij het optitreren van de dosering.

Obsessieve compulsieve stoornis: In kortetermijnonderzoeken (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 langetermijnonderzoeken (drie verlengingsfasen van kortetermijnonderzoeken en een recidief preventieonderzoek).

Boulimia nervosa: In kortetermijnonderzoeken (minder dan 16 weken) met polikliniekpatiënten 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 en purgeergedrag dan placebo. Ten aanzien van de werkzaamheid op langere termijn kunnen echter geen conclusies worden getrokken.

Er zijn twee placebogecontroleerde onderzoeken uitgevoerd met patiënten die voldeden aan de diagnostische criteria voor Pre-Menstruele Dysforische Stoornis (PMDS) volgens DSM-IV. De patiënten werden voor deelname toegelaten indien hun symptomen van een zodanige ernst waren dat zij afbreuk deden aan de sociale en beroepsmatige functies en aan relaties met anderen. Patiënten die orale anticonceptiemiddelen gebruikten, werden niet toegelaten. In het eerste onderzoek, waarin gedurende 6 cycli continu 20 mg per dag werd gedoseerd, werd verbetering waargenomen met betrekking tot de primaire werkzaamheidsparameter (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 echter ten aanzien van de werkzaamheid en de behandelingsduur geen definitieve conclusies worden getrokken.

Majeure depressieve episoden (kinderen en adolescenten): Klinisch onderzoek is uitgevoerd bij kinderen en adolescenten vanaf 8 jaar in vergelijking met placebo. Fluoxetine EG bleek bij een dosis van 20 mg significant meer effectief dan placebo in twee kortdurende pivotale studies, 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 studies voldeden de patiënten aan de criteria voor matig tot ernstige MDD (DSM-III of DSM-IV) bij 3 verschillende evaluaties door praktiserende kinderpsychiaters. De werkzaamheid in de fluoxetinstudies kan afhankelijk zijn van de inclusie van een selectieve patiëntenpopulatie (één die niet spontaan hersteld is binnen een periode van 3-5 weken en bij wie de depressie aanhield 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. Responswaarden (primair eindpunt gedefinieerd als een daling van 30% in CDRS-R-score) liet een

statistisch significant verschil zien in één van de twee pivotale studies (58% voor fluoxetine versus 32% voor placebo, $P=0,013$ en 65% voor fluoxetine versus 54% voor placebo, $P=0,093$). In deze beide studies waren de gemiddelde absolute veranderingen in CDRS-R van baseline tot eindpunt 20 voor fluoxetine versus 11 voor placebo, $P=0,002$ en 22 voor fluoxetine versus 15 voor placebo, $P<0,001$.

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 steady-state 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 over het algemeen 6 tot 8 uur na toediening bereikt. Fluoxetine wordt extensief gemetaboliseerd door het polymorfe 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.

Risicogroepen

- Ouderen: Bij gezonde ouderen worden de kinetische parameters niet veranderd in vergelijking met jongere patiënten.
- Kinderen en adolescenten: De gemiddelde fluoxetineconcentratie bij kinderen is ongeveer 2 keer hoger dan die waargenomen bij adolescenten en de gemiddelde norfluoxetineconcentratie 1,5 keer hoger. Steady-state plasmaconcentraties zijn afhankelijk van lichaamsgewicht en zijn hoger bij kinderen met een laag gewicht (zie rubriek 4.2). Zoals bij volwassenen accumuleren fluoxetine en norfluoxetine in grote mate na meervoudige 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 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 die van 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 verschaften geen aanwijzingen van carcinogeniteit, mutageniteit of verslechtering van de vruchtbaarheid.

In een juvenile toxicologische studie in CD-ratten resulteerde toediening van 30 mg/kg/dag van fluoxetinehydrochloride op postnatale dagen 21 tot 90 in 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 femurlengte vergeleken met de controlegroep en skeletspierdegeneratie, necrose en regeneratie. Bij 10 mg/kg/dag, werden plasmaspiegels 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 pediatrie 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) de waarden die normaal gesproken worden gezien bij pediatrie patiënten.

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

Een andere studie bij juveniele muizen (behandeld op postnatale dagen 4 tot 21) liet zien dat remming van de serotoninedrager langdurige effecten had op het gedrag van de muizen. Er is geen informatie beschikbaar over het al dan niet reversibele karakter van dit effect. De klinische relevantie van deze bevinding is niet vastgesteld.

Studies bij volwassen dieren

In een 2 generaties durende reproductiestudie bij ratten veroorzaakte fluoxetine geen bijwerkingen op de voortplanting of vruchtbaarheid van ratten. Het geneesmiddel was niet teratogeen en had geen effect op de groei, ontwikkeling of reproductieve parameters van de jongen.

De concentraties in het voedsel zorgden voor doses die ongeveer equivalent waren aan 1,5 , 3,9 en 9,7 mg fluoxetine/kg lichaamsgewicht.

Een muis van het mannelijke geslacht, die gedurende 3 maanden dagelijks behandeld werd met fluoxetine in het voedsel aan een dosis van ongeveer 31 mg/kg, vertoonde een vermindering van het gewicht van de testes en hypospermatogenese. Dit dosisgehalte overschreed echter de maximaal tolereerbare dosis (MTD) aangezien significante tekenen van toxiciteit waargenomen werden.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1. Lijst van hulpstoffen

Lactosemonohydraat
Microkristallijne cellulose
Magnesiumstearaat
Watervrij colloïdaal siliciumdioxide

6.2. Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3. Houdbaarheid

5 jaar

6.4. Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30°C.

6.5. Aard en inhoud van de verpakking

PVC/PVDC/Al-blisterverpakking.

Dozen van 12, 14, 20, 28, 30, 50, 60, 70, 90, 98 of 100 tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6. Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

EG (Eurogenerics) NV
Heizel Esplanade b22
1020 Brussel

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

BE280481

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 13/02/2006

Datum van laatste verlenging: 05/09/2008

10. DATUM VAN GOEDKEURING/HERZIENING VAN DE TEKST

Datum van goedkeuring van de tekst: 10/2024

Datum van herziening van de tekst: 09/2024