

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Fluoxone Divule 20 mg, omhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke omhulde tablet bevat fluoxetinehydrochloride equivalent aan 20 mg fluoxetine.
Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Omhulde tablet.
Ovaal omhulde tablet met een groene/ivoor gelatine coating.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1. Therapeutische indicaties

Volwassenen:
Majeure depressieve episodes.

Kinderen en adolescenten van 8 jaar en ouder:
Matige tot ernstige majeure depressiestoornis, als de depressie niet reageert na 4-6 sessies psychotherapie. Antidepressiemedicatie mag alleen in combinatie met gelijktijdige psychotherapie aan een kind of jonge persoon met een matige tot ernstige depressiestoornis worden toegediend.

4.2. Dosering en wijze van toediening

Dosering

Majeure depressieve episodes

Volwassenen en ouderen: de aanbevolen dosis is 20 mg per dag. De dosering moet worden herzien en eventueel worden bijgesteld binnen 3 tot 4 weken na het begin van de therapie en verder naarmate het klinisch gewenst wordt geacht. Ondanks een verhoogd risico op ongewenste effecten bij hogere doses kan bij sommige patiënten met onvoldoende respons op 20 mg de dosis geleidelijk worden verhoogd tot maximaal 60 mg (zie rubriek 5.1). De doseringen moeten strikt en op individuele basis worden aangepast om de patiënten op de laagste effectieve dosis te houden.

Patiënten met depressie moeten minstens gedurende 6 maanden worden behandeld om absoluut vrij van symptomen te zijn.

De aanbevolen dosis mag worden verhoogd of verlaagd. Doseringen boven 80 mg/dag zijn niet systematisch geëvalueerd.

Na beëindiging van de toediening blijven de actieve bestanddelen van het geneesmiddel nog wekenlang in het lichaam. Dat moet men voor ogen houden bij het instellen of stopzetten van de behandeling.

Kinderen en adolescenten van 8 jaar en ouder (Matige tot ernstige majeure depressieve episode):

De behandeling moet onder toezicht van een specialist worden ingesteld en gemonitord. De startdosis is 10 mg/dag in de vorm van een half omhulde tablet. Dosisaanpassingen moeten strikt worden uitgevoerd, op individuele basis, om de patiënt op de laagste effectieve dosis te houden.

Na één tot twee weken kan de dosis worden verhoogd tot 20 mg/dag. Er is minimale ervaring met klinische testen met dagelijkse doses groter dan 20mg. Ook zijn er slechts beperkte gegevens over behandelingen langer dan 9 weken.

Kinderen met ondergewicht:

Wegens hogere plasmawaarden bij kinderen met ondergewicht kan het therapeutisch effect met lagere doses bereikt worden (zie rubriek 5.2).

Voor pediatrie patiënten die reageren op de behandeling moet de behoefte aan voortgezette behandeling voorbij 6 maanden worden herzien. Als er binnen 9 weken geen klinisch voordeel is bereikt moet de behandeling opnieuw worden geëvalueerd.

Oudere patiënten:

Voorzichtigheid is geboden bij verhoging van de dosis en de dagelijkse dosis is doorgaans niet hoger dan 40 mg. De maximum aanbevolen dosis is 60 mg/dag.

Een lagere of meer gespreide dosering (b.v. 20 mg om de andere dag) moet worden overwogen bij patiënten met leverinsufficiëntie (zie rubriek 5.2), of bij patiënten die tegelijk andere medicatie nemen die kan interageren met Fluoxone Divule (zie rubriek 4.5).

Ontwenningssymptomen na stopzetting van fluoxetine:

Abrupt stoppen moet worden vermeden. Bij stopzetting van behandeling met fluoxetine moet de dosering geleidelijk worden afgebouwd over een periode van minstens één tot twee weken om het risico op ontwenningssymptomen te beperken (zie rubrieken 4.4 en 4.8). Als er ondraaglijke symptomen optreden na een dosisverlaging of een behandelingsstop moet men overwegen om de eerder voorgeschreven dosis te hervatten, waarna de arts opnieuw de dosis kan verlagen, maar geleidelijker.

Wijze van toediening

Oraal gebruik

Fluoxetine kan als enkele of verdeelde dosis worden toegediend tijdens of tussen de maaltijden.

Een drank is ook beschikbaar voor andere producten

4.3 Contra-indicaties

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

- Gelijktijdige toediening van irreversibele en niet-selectieve inhibitors van monoamine-oxidase (eg. iproniazide) (zie rubrieken 4.4 en 4.5)
- Gelijktijdige toediening van metoprolol dat gebruikt wordt bij hartfalen (zie rubriek 4.5).

4.4. Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Pediatrische patiënten - kinderen en adolescenten onder 18 jaar

Suïcidaal gedrag (zelfmoordpoging en zelfmoordgedachten), en vijandigheid (overwegend agressie, oppositioneel gedrag en woede) werden frequenter waargenomen in klinische testen op kinderen en adolescenten behandeld met antidepressiva versus de groep die een placebo kreeg. Fluoxetine mag alleen bij kinderen en adolescenten van 8 tot 18 jaar worden gebruikt voor behandeling van matige tot ernstige majeure depressieve episodes en niet voor andere indicaties. Als op basis van klinische urgentie toch tot behandeling wordt besloten, moet de patiënt strikt worden gemonitord op het optreden van suïcidale symptomen. Bovendien is er slechts weinig bekend over het veiligheidseffect op lange termijn bij kinderen en adolescenten, inclusief effecten op de groei, de seksuele rijping en cognitieve, emotionele en gedragsontwikkelingen (zie rubriek 5.3).

In een klinische studie over een periode van 19 weken werd er een verminderde lengte- en gewichtstoename waargenomen bij kinderen en adolescenten behandeld met fluoxetine (zie rubriek 4.8). Het is vooralsnog onzeker of er een effect is op het bereiken van de normale volwassen lichaamslengte. De mogelijkheid van een vertraagde puberteit kan niet worden uitgesloten (zie rubrieken 5.3 en 4.8). Groei en puberteitsontwikkeling (lengte, gewicht en TANNER stadiëring) moeten daarom worden gemonitord tijdens en na behandeling met fluoxetine. Als één ervan vertraagd is dient verwijzing naar een pediater overwogen te worden.

In pediatrische testen werd vaak manie en hypomanie gemeld (zie rubriek 4.8). Daarom is regelmatige monitoring op manie/hypomanie aanbevolen. Fluoxetine moet worden stopgezet als de patiënt in een manische fase treedt.

Het is belangrijk dat de voorschrijver zorgvuldig de risico's en baten van de behandeling met het kind/jonge persoon en/of hun ouders bespreekt.

Uitslag en allergische reacties: Uitslag, anafylactoïde reacties en progressieve systemische events, soms ernstig (t.h.v. huid, nieren, lever of long) zijn gemeld. Zodra er uitslag of een ander allergisch verschijnsel optreedt waarvoor geen alternatieve etiologie kan worden geïdentificeerd, moet fluoxetine worden stopgezet.

Convulsies: Convulsies zijn een potentieel risico met antidepressiva. Zoals andere antidepressiva moet fluoxetine zorgvuldig worden ingesteld bij patiënten met een voorgeschiedenis van convulsies. De behandeling moet worden stopgezet bij elke patiënt die convulsies krijgt of vaker convulsies krijgt. Fluoxetine moet worden vermeden bij patiënten met onstabiele convulsieve aandoeningen/epilepsie en patiënten met gecontroleerde epilepsie moeten zorgvuldig worden gemonitord (zie rubriek 4.5).

Electroconvulsiotherapie (ECT): Er zijn enkele meldingen van langdurige convulsies bij patiënten onder fluoxetine die ECT krijgen; voorzichtigheid is dus geboden.

Manie: Antidepressiva moeten voorzichtig worden gebruikt bij patiënten met antecedenten van manie/hypomanie. Zoals met alle antidepressiva moet fluoxetine worden stopgezet bij elke patiënt die in een manische fase treedt.

Lever/nierfunctie: Fluoxetine wordt in hoge mate gemetaboliseerd door de lever en uitgescheiden door de nieren. Een lagere dosis, b.v. om de andere dag, is aanbevolen bij patiënten met significante leverdysfunctie. Bij toediening van 20 mg/dag fluoxetine gedurende 2 maanden hadden patiënten met ernstig nierfalen (GFR <10 ml/min) en dus onder dialyse, geen significant afwijkende plasmawaarden van fluoxetine of norfluoxetine vergeleken met controlepatiënten met een normale nierfunctie.

Tamoxifen: Fluoxetine is een sterke remmer van CYP2D6 en kan daardoor leiden tot verminderde concentraties endoxifen, een van de belangrijkste actieve bestanddelen van Tamoxifen. Daarom zou fluoxetine wanneer mogelijk, moeten vermeden worden tijdens een behandeling met Tamoxifen (zie sectie 4.5).

Cardiovasculaire effecten: Tijdens de periode dat het op de markt is zijn er gevallen van verlenging van het QT-interval en ventriculaire aritmieën, waaronder torsade de pointes gemeld (zie rubrieken 4.5, 4.8, 4.9). Fluoxetine dient voorzichtig gebruikt te worden bij patiënten met aandoeningen als congenitaal lang QT-syndroom, een familiale voorgeschiedenis van QT-verlenging of andere klinische aandoeningen die predisponeren voor aritmieën (bv. hypokaliëmie en hypomagnesiëmie, bradycardie, acuut myocardinfarct of ongecontroleerd hartfalen) of bij verhoogde blootstelling aan fluoxetine (bv. 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 hartaritmieën voordoen, dient gestopt te worden met de behandeling en dient er een ECG gemaakt te worden.

Er zijn geen geleidingsstoornissen c.q. hartblok waargenomen in het ECG van 312 patiënten die fluoxetine kregen in dubbelblinde klinische testen. Door gebrek echter aan klinische ervaring met acute hartaandoeningen is voorzichtigheid geboden.

Gewichtsverlies: Gewichtsverlies kan optreden bij patiënten onder fluoxetine maar is gewoonlijk evenredig met het lichaamsgewicht bij aanvang van de behandeling.

Diabetes: Bij patiënten met diabetes kan behandeling met een SSRI de glykemiecontrole verstoren. Hypoglykemie is waargenomen tijdens therapie met fluoxetine en hyperglykemie na stopzetting van de behandeling. Het kan noodzakelijk zijn de dosering van insuline en/of orale hypoglycaemica aan te passen.

Suicide/suïcidale gedachten of klinische verergering: Depressie is verbonden met een verhoogd risico op suïcidale gedachten, automutilatie en suïcide (suïcide-gerelateerde gebeurtenissen). Dit risico blijft bestaan tot er significante remissie optreedt. Aangezien verbetering de eerste weken of langer van behandeling kan uitblijven, moeten patiënten zeer goed gevolgd worden tot er verbetering intreedt. Het is een algemene klinische ervaring dat het suïciderisico in de eerste fasen van herstel kan toenemen.

Andere psychiatrische condities waarvoor fluoxetine wordt voorgeschreven kunnen ook geassocieerd worden met een toegenomen risico op suicide gerelateerde gebeurtenissen. Bovendien kunnen deze condities comorbide zijn met ernstige depressieve episodes. Dezelfde voorzorgsmaatregelen die in acht worden genomen bij de behandeling van patiënten met ernstige

depressieve stoornis moeten daarom in acht worden genomen bij de behandeling van patienten met andere psychiatrische aandoeningen.

Patiënten met antecedenten van suïcide-gerelateerde events en die voor het begin van de behandeling een significante mate van suïcidale ideatie vertonen, lopen een hoger risico op suïcidale gedachten of suïcidepogingen, en moeten derhalve zeer goed worden gevolgd tijdens de behandeling. Een meta-analyse van placebogecontroleerde klinische testen van antidepressiva bij volwassen patiënten met psychiatrische stoornissen wees op een verhoogd risico van suïcidaal gedrag met antidepressiva versus placebo bij patiënten jonger dan 25 jaar.

Patiënten, in het bijzonder hoog-risicopatiënten, moeten nauwkeurig gevolgd worden tijdens behandeling met deze geneesmiddelen in het bijzonder in het begin van de behandeling en na dosisveranderingen. Patiënten (en verzorgers van patiënten) moeten op de hoogte worden gebracht van de noodzaak om te letten op elke klinische verergering, suïcidaal gedrag of zelfmoordgedachtes en ongewone gedragsveranderingen en om onmiddellijk medisch advies te zoeken zodra deze symptomen zich voordoen.

Akathisie/psychomotorische rusteloosheid: het gebruik van fluoxetine is in verband gebracht met de ontwikkeling van akathisie, gekenmerkt door een subjectief onaangename of uitputtende rusteloosheid en hyperkinesie die vaak gepaard gaat met een onvermogen om te zitten of stil te staan. Dit valt meestal voor in de eerste weken van de behandeling. Bij patiënten die deze symptomen ontwikkelen kan verhoging van de dosis schadelijk zijn.

Ontwenningssymptomen na stopzetting van SSRI behandeling: Ontwenningssymptomen na stopzetting van de behandeling zijn courant, vooral bij abrupte stopzetting (zie rubriek 4.8). Bij klinisch onderzoek traden bijwerkingen na behandelingsstop op bij ongeveer 60% van de patiënten in zowel de fluoxetine als de placebogroep. Van deze bijwerkingen was 17% in de fluoxetine groep en 12% in de placebogroep ernstig van aard.

Het risico van ontwenningssymptomen kan afhankelijk zijn van verschillende factoren waaronder de duur en dosering van de behandeling en de snelheid waarmee de dosis verlaagd wordt. Duizeligheid, sensoriele stoornissen (inclusief paresthesie), slaapstoornissen (inclusief slapeloosheid en intense dromen), asthenie, opgewondenheid of benauwdheid, nausea en/of braken, 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 gewoonlijk op binnen de eerste dagen na stopzetting van de behandeling. Over het algemeen zijn deze symptomen zelfbeperkend en verdwijnen ze binnen 2 weken, hoewel ze bij sommige individuen 2-3 maanden of nog langer kunnen aanhouden. Daarom wordt aanbevolen om fluoxetine geleidelijk af te bouwen over een periode van minstens één tot twee weken, naargelang de toestand van de patiënt (zie "Ontwenningssymptomen bij stopzetting van fluoxetine " onder 4.2 Posologie en wijze van toediening).

Hemorragie: Er zijn meldingen van cutane bloedingsstoornissen zoals ecchymose en purpura met SSRI. Ecchymose is gemeld als een niet-frequent optredende reactie tijdens behandeling met fluoxetine. Andere hemorragische verschijnselen (b.v. gynecologische hemorragieën, maag-darmbloedingen en andere huid- of slijmvliesbloedingen) zijn slechts zelden gemeld. Voorzichtigheid is geboden bij patiënten die SSRIs gebruiken, in het bijzonder bij gelijktijdig gebruik van orale anticoagulantia, geneesmiddelen die de plaatjesfunctie beïnvloeden (b.v. atypische antipsychotica zoals clozapine, fenothiazines, de meeste TCAs, aspirine, NSAIDs) of andere geneesmiddelen die het bloedingsrisico kunnen verhogen, evenals bij patiënten met een voorgeschiedening van bloedingsstoornissen (zie rubriek 4.5).

SSRI's/SNRI's kunnen het risico op postpartumbloeding verhogen (zie rubriek 4.6, 4.8).

Mydriasis: Mydriasis werd gemeld in combinatie met fluoxetine; daarom is voorzichtigheid aangeboden bij het voorschrijven van fluoxetine voor patiënten met verhoogde intra-oculaire druk of patiënten met een risico op acuut nauwehoekglaucoom.

Sint-Janskruid: Een versterking van serotonerge effecten, zoals het serotoninesyndroom, kan optreden als SSRIs en kruidenbereidingen die Sint-Janskruid bevatten (*Hypericum perforatum*) gelijktijdig worden gebruikt.

Serotoninesyndroom en maligne neurolepticasyndroom-achtige verschijnselen:

In zeldzame gevallen is melding gemaakt van serotoninesyndroom of van reacties gelijkend op het maligne neuroleptisch syndroom bij behandeling met fluoxetine, in het bijzonder in combinatie met andere serotonerge (onder andere L-tryptofaan) en/of neuroleptische geneesmiddelen. Aangezien deze syndromen tot potentieel levensbedreigende aandoeningen kunnen leiden moet behandeling met fluoxetine worden stopgezet als zulke reacties optreden (gekenmerkt door clusters van symptomen zoals hyperthermie, stijfheid, myoclonus, autonome instabiliteit met mogelijk snelle fluctuaties van vitale tekens, mentale statusveranderingen zoals verwardheid, geprikkeldheid, extreme agitatie die kan uitmonden in delirium en coma) en moet ondersteunende symptomatische behandeling worden ingesteld.

Als een gelijktijdige behandeling met andere serotonerge middelen klinisch gerechtvaardigd is, wordt geadviseerd de patiënt nauwlettend in de gaten te houden, met name bij aanvang van de behandeling en bij dosisverhogingen.

Irreversibele en niet-selectieve monoamine oxidase inhibitors (bv. iproniazide):

Gevalen van ernstige en soms fatale reacties zijn gemeld bij patiënten die SSRI kregen in combinatie met een irreversibele en niet-selectieve monoamine oxidase inhibitor (MAOI). Deze gevallen vertoonden kenmerken van het serotonine syndroom (wat kan verward worden met (of gediagnosticeerd worden als) maligne neuroleptisch syndroom). Cyproheptadine of dantroleen kunnen nuttig zijn voor patiënten deze reacties vertonen. Symptomen van een geneesmiddelen interactie met MAOI omvatten: hyperthermie, stijfheid, myoclonus, autonome instabiliteit met mogelijks snelle schommelingen van de vitale functies, veranderingen van de mentale toestand zoals verwardheid, prikkelbaarheid en extreme agitatie die verder evolueert tot delirium en coma. Daarom is fluoxetine tegenaangewezen in combinatie met irreversibele niet-selectieve MAOI (zie rubriek 4.3). Omwille van het twee weken voortdurend effect van deze laatste, mag een behandeling met fluoxetine slechts 2 weken na stopzetten van een irreversibele niet-selectieve MAOI gestart worden. Zo moeten er ook minstens 5 weken passeren na het stopzetten van fluoxetine alvorens met een irreversibele niet-selectieve MAOI te starten.

Seksuele disfunctie

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

4.5. Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Interactiestudies zijn alleen uitgevoerd bij volwassenen.

Halfwaardetijd: De lange halfwaarde-eliminatie van zowel fluoxetine als norfluoxetine moet in acht worden genomen (zie rubriek 5.1.) bij de evaluatie van farmacodynamische of farmacokinetische geneesmiddeleninteracties (b.v. bij overgang van fluoxetine naar andere antidepressiva).

Tegenaangewezen indicaties:

Irreversibele, niet-selectieve monoamine oxidase inhibitors (bv. iproniazide): gevallen van ernstige en soms fatale reacties zijn gemeld bij patiënten die SSRI kregen in combinatie met een irreversibele en niet-selectieve monoamine oxidase inhibitor (MAOI). Deze gevallen vertoonden kenmerken van het serotonine syndroom (wat kan verward worden met (of gediagnosticeerd worden als) maligne neuroleptisch syndroom). Cyproheptadine of dantroleen kunnen nuttig zijn voor patiënten deze reacties vertonen. Symptomen van een geneesmiddelen interactie met MAOI omvatten: hyperthermie, rigiditeit, myoclonus, autonome instabiliteit met mogelijks snelle schommelingen van de vitale functies, veranderingen van de mentale toestand zoals verwardheid, prikkelbaarheid en extreme opwinding die verder evolueert tot delirium en coma. Daarom is fluoxetine tegenaangewezen in combinatie met irreversibele niet-selectieve MAOI (zie rubriek 4.3). Omwille van het twee weken voortdurend effect van deze laatste, mag een behandeling met fluoxetine slechts 2 weken na stopzetten van een irreversibele niet-selectieve MAOI gestart worden. Zo moeten er ook minstens 5 weken passeren na het stopzetten van fluoxetine alvorens met een irreversibele niet-selectieve MAOI te starten.

Metoprolol gebruikt bij harfalen: het risico op bijwerkingen van metoprolol, inclusief extreme bradycardie, kan toenemen door de inhibitie van zijn metabolisme door fluoxetine (zie rubriek 4.3).

Niet aanbevolen combinaties:

Tamoxifen: Een farmacokinetische interactie tussen CYP2D6 remmers en tamoxifen werd gemeld in de literatuur en toont een vermindering van 65-75% in plasma waarden van een van de meest actieve vormen van Tamoxifen, endoxifen. In sommige studies werd een verminderde werkzaamheid van Tamoxifen gemeld bij gelijktijdige toediening van sommige SSRI antidepressiva. Aangezien een verminderde werking van Tamoxifen niet kan uitgesloten worden, moet de gelijktijdige toediening van krachtige CYP2D6 remmers (inclusief fluoxetine) vermeden worden wanneer mogelijk (zie rubriek 4.4).

Alcohol: In formele testen verhoogde fluoxetine niet de bloedalcoholwaarden, noch versterkte het de effecten van alcohol. Combinatie van SSRI-behandeling met alcohol wordt echter niet aangeraden.

MAOI-A, inclusief linezolid en methylthioninium chloride (methyleenblauw): Risico van serotonine syndroom met diarree, tachycardia, zweten, tremor, verwardheid of coma. Als het gelijktijdig gebruik van deze bestanddelen met fluoxetine niet vermeden kan worden, moet een nauwkeurige klinische opvolging plaatsvinden en de medicatie moet aan de laagst aanbevolen dosis gestart worden (zie rubriek 4.4).

Mequitazine: het risico op bijwerkingen (zoals QT-verlenging) van mequitazine kan verhoogd worden door een inhibitie van zijn metabolisme door fluoxetine.

Combinaties die gebruiksvoorzorgen vereisen:

Fenytoïne: Veranderingen in bloedwaarden zijn waargenomen bij combinatie met fluoxetine. In sommige gevallen waren er tekenen van toxiciteit. Gebruik bij voorkeur conservatieve titratieschema's van het begeleidende geneesmiddel en monitor de klinische status.

Serotonerge geneesmiddelen (lithium, tramadol en buprenorfine), triptanen, tryptofaan, selegiline (MAOI-B), Sint-janskruid (Hypericum Perforatum): Er werden gevallen gemeld van licht serotonine syndroom wanneer SSRIs samen werden gegeven met medicatie die ook serotonerge effecten vertoont. Daarom moet de gelijktijdige inname van fluoxetine met deze geneesmiddelen met de nodige voorzichtigheid en een nauwgezetere en meer frequente klinische opvolging gebeuren (zie rubriek 4.4). Bij gebruik met triptanen is er het bijkomende risico op coronaire vasoconstrictie en hypertensie.

Verlenging 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 (bv. fenothiazinederivaten, pimozide, haloperidol), tricyclische antidepressiva (TCA), bepaalde antimicrobiële middelen (bv. sparfloxacine, moxifloxacine, erytromycine IV, pentamidine), antimalariabehandeling meer bepaald halofantrine, bepaalde antihistaminica (astemizol, mizolastine) (zie rubrieken 4.4, 4.8 en 4.9).

Geneesmiddelen die de haemostasis beïnvloeden (orale anticoagulantia, onafhankelijk van hun werkingsmechanisme, plaatsjes antiaggregantia zoals aspirine en NSAIDs): Risico op verhoogde bloedingen. Er moet een klinische opvolging en een meer frequente controle van de INR plaatsvinden met orale anticoagulantia. Een dosisaanpassing tijdens behandeling met fluoxetine en na stopzetten van de behandeling kan wenselijk zijn (zie rubrieken 4.4 en 4.8).

Cyproheptadine: Er zijn individuele gevallen gemeld van een verminderde antidepressieve werking van fluoxetine wanneer het gebruikt werd in combinatie met cyproheptadine.

Geneesmiddelen die hyponatriëmie induceren: Hyponatriëmie is een bijwerking van fluoxetine. Gebruik in combinatie met andere middelen die geassocieerd zijn met hyponatriëmie (bv. diuretica, desmopressine, carbamazepine en oxcarbazepine), kan dit risico verhogen (zie rubriek 4.8).

Geneesmiddelen die de epileptische drempel verlagen: Convulsies zijn een bijwerking van fluoxetine. Gebruik in combinatie met andere middelen die de convulsiedrempel kunnen verlagen (bijvoorbeeld TCAs, andere SSRIs, phenothiazines, butyrophenones, mefloquine, chloroquine, buprion, tramadol), kan dit risico verhogen.

Andere geneesmiddelen gemetaboliseerd door CYP2D6: Fluoxetine is een sterke inhibitor van het CYP2D6 enzyme, waardoor gelijktijdige behandeling met geneesmiddelen die ook door dit enzyme worden gemetaboliseerd, kan leiden tot interacties, voornamelijk bij diegene die een nauw therapeutisch venster hebben (zoals flecainide, propafenone en nebivolol), of bij diegene die getitreerd worden, maar ook bij atomoxetine, carbamazepine, tricyclische antidepressiva en risperidone. Deze moeten worden ingesteld of aangepast aan de lage kant van hun dosisbereik. Dat geldt ook als fluoxetine in de 5 voorafgaande weken is ingenomen.

Electroconvulsietherapie (ECT): Er zijn enkele meldingen van langdurige convulsies bij patiënten onder fluoxetine die ECT krijgen; voorzichtigheid is dus geboden.

Sint-Janskruid: Zoals met andere SSRI kunnen er farmacodynamische interacties optreden tussen fluoxetine en de kruidenremedie met Sint-Janskruid (*Hypericum perforatum*), met name een versterking van ongewenste effecten.

4.6. Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Sommige epidemiologische studies suggereren een verhoogd risico op cardiovasculaire defecten door gebruik van fluoxetine in het eerste trimester. Het mechanisme is onbekend. Grosso modo suggereren de gegevens dat het risico om een kind te krijgen met een cardiovasculair defect na maternelle blootstelling aan fluoxetine ongeveer 2/100 is vergeleken met een verwachte incidentie van zulke defecten van ongeveer 1/100 in de algemene bevolking.

Epidemiologische gegevens suggereren dat het gebruik van SSRI tijdens de zwangerschap, vooral in de late zwangerschap, het risico op persistente longhypertensie bij de pasgeborene (PPHN) kan verhogen. Het waargenomen risico was ongeveer 5 gevallen per 1000 zwangerschappen. In de algemene bevolking zijn er 1 tot 2 gevallen van PPHN per 1000 zwangerschappen.

Hoewel het gebruik van fluoxetine tijdens de zwangerschap is toegestaan, is voorzichtigheid geboden tijdens de late zwangerschap of vlak voor de start van de arbeid omdat andere effecten werden gemeld bij pasgeborenen: geprikkeldheid, tremor, hypotonie, onafgebroken huilen, zuig- of slaapproblemen. Deze symptomen kunnen zowel wijzen op serotonerge effecten als op ontweningsverschijnselen. Het tijdstip waarop deze symptomen verschijnen en hun duur kunnen in verband worden gebracht met de lange halfwaardetijd van fluoxetine (4-6 dagen) en zijn actief metaboliet, 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

Fluoxetine en zijn metaboliet norfluoxetine worden uitgescheiden in moedermelk. Er zijn bijwerkingen gemeld bij kinderen die borstvoeding krijgen. Als behandeling met fluoxetine noodzakelijk wordt geacht moet stopzetting van borstvoeding worden overwogen; en als borstvoeding toch wordt voortgezet moet de laagste effectieve dosis fluoxetine 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

Fluoxetine heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen.

Hoewel is aangetoond dat fluoxetine geen invloed heeft op de psychomotorische prestatie bij gezonde vrijwilligers, kan elke psychoactief geneesmiddel interfereren met het beoordelingsvermogen of met bepaalde vaardigheden. Patiënten worden geadviseerd om

autorijden of het bedienen van gevaarlijke machines te vermijden tot ze er redelijk zeker van zijn dat hun prestatie niet wordt aangetast.

4.8. Bijwerkingen

a) Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meest gemelde bijwerkingen bij patiënten die behandeld werden met fluoxetine waren hoofdpijn, nausea, slaperigheid, vermoeidheid en diarree. Ongewenste effecten kunnen afnemen in intensiteit en frequentie bij voortgezette behandeling en leiden over het algemeen niet tot stopzetting van de therapie.

b) Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

De tabel hieronder geeft de bijwerkingen weer die werden geobserveerd met fluoxetine bij volwassenen en kinderen. Sommige van deze bijwerkingen zijn gemeenschappelijk met andere SSRIs.

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

Geschatte frequentie: 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 $< 1/1000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen elke frequentie groep worden de bijwerkingen voorgesteld in volgorde van dalende ernst.

Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Niet bekend
<i>Bloed en lymfestelsel aandoeningen</i>				
			Trombocytopenie, Neutropenie, Leucopenie	
<i>Immuunsysteemaandoeningen</i>				
			Anafylactische reactie, Serumziekte	
<i>Endocriene aandoeningen</i>				
			Antidiuretisch hormoon- secretiedeficiëntie	
<i>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</i>				
	Verminderde eetlust ¹		Hyponatriëmie	
<i>Psychische stoornissen</i>				
Insomnia ²	Angst, Zenuwachtigheid, Rusteloosheid, Spanning, Libidoverlies ³ , Slaapstoornis, Abnormale dromen ⁴	Depersonalisatie, Verbeterde stemming, Euforische stemming, Abnormaal denken, Abnormaal orgasme ⁵ , Bruxisme, Zelfmoordgedachte	Hypomanie, Manie, Hallucinaties, Agitatie, Paniekaanval Verwarde toestand, Dysphemie, Agressie	

		en suïcidaal gedrag ⁶		
<i>Zenuwstelselaandoeningen⁷</i>				
Hoofdpijn	Aandachtsstoornis, Duizeligheid, Dysgeusie, Traagheid, Somnolentie ⁷ , Tremor	Psychomotorische hyperactiviteit, Dyskinesie, Ataxie, Evenwichtsstoornis , Myoclonus, Geheugenstoornis	Convulsie, Akathisia, Buccoglossaal syndroom, Serotoninesyndroom	
<i>Oogaandoeningen</i>				
	Wazig zicht	Mydriase		
<i>Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen</i>				
		Tinnitus		
<i>Hartaandoeningen</i>				
	Hartkloppingen		Ventriculaire aritmie, waaronder Torsades de Pointes, QT-verlenging in het electrocardiogram	
<i>Bloedvataandoeningen</i>				
	Overmatig blozen ⁸	Hypotensie	Vasculitis, Vasodilatie	
<i>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</i>				
	Geeuwen	Dyspneu, Bloedneus	Faryngitis, Longaandoening (inclusief ontstekingsprocessen van uiteenlopende histopathologie en/of fibrose) ⁹	
<i>Maagdarmstelselaandoeningen</i>				
Diarree Nausea	Braken, Dyspepsie, Droge mond	Dysfagie, Gastro-intestinale bloeding ¹⁰	Oesofaguspijn	
<i>Lever- en galaandoeningen</i>				
			Idiosyncratische hepatitis	
<i>Huid- en onderhuidaandoeningen</i>				
	Rash ¹¹ , Urticaria, Pruritus Hyperhidrose	Alopecia, Verhoogde neiging tot kneuzingen, Koud zweet	Angio-oedeem, Ecchymose, Fotosensitiviteitsreactie, Purpura, Erythema multiforme ¹³ , Stevens-Johnson syndroom, Toxische epidermale necrolyse (Lyell syndroom)	
<i>Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen</i>				

	Artralgie	Spiertrekkingen	Myalgie	
<i>Nier- en urinewegaandoeningen</i>				
	Polyurie ¹²	Dysurie	Urineretentie, Urineloozings-aandoening	
<i>Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen</i>				
	Gynecologische bloeding ¹³ , Erectiele disfunctie, Ejaculatiestoornis ¹⁴	Seksuele disfunctie	Galactorroe, Hyperprolactinemie, Priapisme	Postpartumbloeding ¹⁵ ⁶
<i>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</i>				
Vermoeidheid ¹⁶ ₅	Zich zenuwachtig voelen, Koude rillingen	Malaise, Abnormaal gevoel, Het koud hebben, Het heet hebben	Mucosale bloedingen	
<i>Onderzoeken</i>				
	Gewicht verlaagd		Transaminasen verhoogd, Gammaglutamyl- transferase verhoogd	

¹ Inclusief anorexia

² Inclusief vroeg wakker worden, niet kunnen inslapen en snachts wakker worden.

³ Inclusief verlies van libido

⁴ Inclusief nachtmerries

⁵ Inclusief anorgasmie

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

⁷ Inclusief hypersomnie, sedatie

⁸ Inclusief warmteopwellingen

⁹ Inclusief atelectasis, interstitiele longziekte, pneumonie.

¹⁰ Omvat meestal gingiva-bloeding, haematemesis, hematochezia, rectale hemorragie, bloederige diarree, melaena en maagulcus met bloeding.

¹¹ Inclusief erythema, exfoliatieve dermatitis, hiterash, rash, erythemateuze rash, rash folliculair, rash gegeneraliseerd, rash vlekkelig, rash maculo-papulair, morbilliforme rash, papulaire rash, rash pruritus, vesiculaire rash, navelstrengerytheem

¹² Inclusief pollakiurie

¹³ Inclusief baarmoederhalsbloeding, uteriene disfunctie, baarmoederlijke bloeding, geslachtsorgaan bloeding, menometrorragia, menorragie, metrorrhagia, polymenorrhagie, postmenopauzale hemorragie, baarmoederlijke bloeding, vaginale bloeding

¹⁴ Inclusief falende zaadlozing, ejaculatiestoornis, voortijdige ejaculatie, vertraagde ejaculatie, retrograde ejaculatie

¹⁵ Inclusief asthenie

¹⁶ 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: Gevallen van zelfmoordgedachtes of suïcidaal gedrag werden gemeld tijdens behandeling met fluoxetine of kort na het onderbreken van de behandeling. (zie rubriek 4.4)

Botbreuken: Epidemiologische studies, voornamelijk gericht op patiënten van 50 jaar of ouder, tonen een verhoogd risico op botbreuken in patiënten die SSRIs en TCAs krijgen. Het werkingsmechanisme van dit risico is ongekend.

Ontwenningssymptomen na stopzetting van fluoxetine behandelingen: Stopzetting van fluoxetine leidt gewoonlijk tot ontwenningssymptomen. Duizeligheid, sensorische stoornissen (inclusief paresthesie), slaapstoornissen (inclusief slapeloosheid en intense dromen), asthenie, opgewondenheid of benauwdheid, nausea en/of braken, tremor en hoofdpijn zijn de meest gemelde reacties. Over het algemeen zijn deze events licht tot matig en restrictief, hoewel ze bij sommige patiënten ernstig en/of persistent kunnen zijn (zie rubriek 4.4) Daarom wordt geadviseerd om vanaf het moment dat behandeling met Fluoxone Divule niet meer nodig is, de dosering geleidelijk af te bouwen (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

d) Pediatrische patiënten (zie rubrieken 4.4 en 5.1)

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

In pediatrische klinische testen werden suïcide-gerelateerde gedragingen (suïcidepoging en suïcidale gedachten) en vijandigheid (de gerapporteerde bijwerkingen waren: angst, prikkelbaarheid, agressie, agitatie, activeringssyndroom) vaker waargenomen bij kinderen en adolescenten onder antidepressiva vergeleken met de placebogroep. Manische reacties, zoals manie en hypomanie, werden gemeld (2,6 % van met fluoxetine behandelde patiënten vs. 0% in placebo-controles) en leidden tot stopzetting in het merendeel van de gevallen. Deze patiënten kenden geen antecedenten van manie/hypomanie.

Na 19 weken behandeling namen pediatrische subjecten die in een klinische test met fluoxetine werden behandeld gemiddeld 1,1 cm minder toe in lengte (p=0.004) en 1,1 kg minder in gewicht (p=0.008) dan de placebogroep.

Klinisch gebruik liet ook geïsoleerde gevallen van groeiachterstand zien (zie rubriek 5.1).

In pediatrische klinische testen werden soms bloedneuzen gemeld en behandeling met fluoxetine was verbonden met een verlaagde alkaline bloed fosfatase waardes.

Pediatrisch klinisch gebruik bracht ook bijwerkingen aan het licht die potentieel wijzen op vertraagde seksuele rijping of seksuele disfunctie (zie ook rubriek 5.3).

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

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 nationale meldsysteem.

België

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten
Afdeling Vigilantie

Galileelaan 5/03 1210 Brussel	Postbus 97 1000 Brussel Madou
----------------------------------	-------------------------------------

Website: www.eenbijwerkingmelden.be

e-mail: adr@fagg.be

Luxemburg

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé

Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9. Overdosering

Symptomen

Gevallen van overdosering met fluoxetine lopen gewoonlijk goed af. Symptomen van overdosering zijn nausea, braken, stuipen, cardiovasculaire disfunctie gaande van asymptomatische aritmieën (waaronder sinusale en ventriculaire aritmie) of ECG veranderingen die wijzen op QTc-verlenging tot hartstilstand (waaronder zeer zeldzame gevallen van Torsade de points), longdisfunctie, en tekens van veranderde CNS status gaande van opwinding tot coma. Overdosering met fluoxetine alleen heeft uiterst zelden een fatale afloop gekend.

Behandeling

Monitoring van het hart en van vitale tekens zijn aanbevolen, naast algemeen symptomatische en ondersteunende maatregelen. Er is geen specifiek antidotum bekend.

Gedwongen diurese, dialyse, hemoperfusie en wisseltransfusie hebben weinig zin. Actieve kool, eventueel met sorbitol, kan even of meer efficiënt zijn dan braken of maagspoeling. Overweeg bij overdosering de mogelijkheid van de betrokkenheid van meerdere geneesmiddelen. Langdurige strikte observatie kan nodig zijn voor patiënten die overmatige hoeveelheden tricyclische antidepressiva hebben genomen als ze ook fluoxetine gebruiken of hebben gebruikt.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1. Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Selective serotonin reuptake inhibitors, ATC code: N06A B03. Fluoxetine is een selectieve remmer van serotonineheropname, en dat verklaart waarschijnlijk zijn werkingsmechanisme. Fluoxetine heeft haast geen affiniteit met andere receptoren zoals α 1-, α 2-, en β -adrenerge, serotonerge; dopaminerge; histaminerge; muscarine; en GABA receptoren.

Majeure depressieve episodes: Klinische testen bij patiënten met majeure depressieve episodes zijn gevoerd versus placebo en actieve controles. Fluoxetine bleek significant efficiënter te zijn dan placebo zoals gemeten door de Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D). In deze studies had Fluoxetine Divule een significant hogere respons (gedefinieerd als een 50% daling in de HAM-D score) en remissie vergeleken met placebo.

Dosis/respons: In de vaste dosis studies van patiënten met majeure depressie is er een vlakke responscurve die niet wijst op een winst aan efficiëntie bij gebruik van hogere dan de aanbevolen doses. Klinische ervaring leert echter dat sommige patiënten baat hebben bij hogere titers.

Twee placebo-gecontroleerde studies werden gevoerd bij patiënten die voldoen aan de Pre-Menstrual Dysphoric Disorder (PMDD) diagnosecriteria volgens DSM-IV. Patiënten werden in de studie opgenomen als hun symptomen ernstig genoeg waren om hun sociale en werkfunctie en relaties met anderen te schaden. Patiënten onder orale contraceptiva werden uitgesloten. In de eerste studie, met continu 20 mg dagelijkse dosering over 6 cycli, werd verbetering waargenomen in de primaire efficiëntieparameter (geprikeldheid, benauwdheid en dysforie). In de tweede studie, met intermitterende luteale fase dosering (20 mg/dag gedurende 14 dagen) over 3 cycli, werd verbetering waargenomen in de primaire efficiëntieparameter (Daily Record of Severity of Problems score). Uit deze studies kunnen echter geen definitieve conclusies over efficiëntie en duur van behandeling worden getrokken.

Majeure depressieve episodes (kinderen en adolescenten):

Klinische testen bij kinderen en adolescenten van 8 jaar en ouder zijn gevoerd versus placebo. Fluoxetine bleek bij een dosis van 20 mg significant efficiënter te zijn dan placebo in twee kortetermijn spilstudies, zoals gemeten door de daling van de Childhood Depression Rating Scale-Revised (CDRS-R) totale scores en de Clinical Global Impression of Improvement (CGI-I) scores. In beide studies werden patiënten met criteria voor matige tot ernstige MDD (DSM-III of DSM-IV) driemaal geëvalueerd door praktiserende kinderpsychiaters. Efficiëntie in de fluoxetine testen kan afhangen van de inclusie van een selectieve patiëntenpopulatie (een die niet spontaan herstelde binnen een periode van 3-5 weken en wier depressie persisteerde ondanks aanzienlijke aandacht). Er zijn slechts beperkte gegevens over veiligheid en efficiëntie voorbij 9 weken. Over het algemeen was de efficiëntie van fluoxetine matig. De responsen (het primaire eindpunt, gedefinieerd als een 30 % daling in de CDRS-R score) wezen op een statistisch significant verschil in een van de twee spilstudies (58 % voor fluoxetine versus 32% voor placebo, $P=0.013$ en 65 % voor fluoxetine versus 54 % voor placebo, $P=0.093$). In deze twee studies 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 goed geabsorbeerd in het maag-darmkanaal na orale toediening. De biologische beschikbaarheid wordt niet beïnvloed door voedselinname.

Distributie

Fluoxetine bindt in hoge mate aan plasma-eiwitten (ongeveer 95%) en heeft een hoge distributie (Distributievolume: 20 - 40 l/kg). Steady-state plasmaconcentraties worden na wekenlange dosering bereikt. Steady-state concentraties na langdurige dosering zijn ongeveer gelijk aan concentraties na 4 tot 5 weken.

Metabolisme

Fluoxetine heeft een niet-lineair farmacokinetisch profiel met een first pass levereffect. De plasmapijk wordt doorgaans 6 tot 8 uur na toediening bereikt. Fluoxetine wordt in hoge mate gemetaboliseerd in de lever door het polymorfe enzym CYP2D6. Fluoxetine wordt primair in de lever gemetaboliseerd tot de actieve metaboliet norfluoxetine (desmethylfluoxetine), door demethylering.

Eliminatie

De halfwaarde-eliminatie van fluoxetine is 4 tot 6 dagen en voor norfluoxetine 4 tot 16 dagen. Deze lange halfwaardetijden zijn verantwoordelijk voor persistentie van het geneesmiddel tot 5-6 weken na stopzetting. Excretie verloopt hoofdzakelijk (ongeveer 60%) via de nieren. Fluoxetine wordt in moedermelk uitgescheiden.

Risicopopulaties

- Bejaarden: kinetische parameters zijn niet gewijzigd bij gezonde bejaarden vergeleken met jongere subjecten
- Kinderen en adolescenten: de gemiddelde concentratie fluoxetine bij kinderen is ongeveer 2-maal hoger dan bij adolescenten en de gemiddelde concentratie norfluoxetine 1,5-maal hoger. Steady state plasmaconcentraties zijn afhankelijk van lichaamsgewicht en zijn hoger bij kinderen met ondergewicht (zie rubriek 4.2). Bij volwassenen stapelden fluoxetine en norfluoxetine in hoge mate op na multi-pele orale dosering; steady-state concentraties werden binnen 3 tot 4 weken van dagelijkse dosering bereikt.
- Leverinsufficiëntie: in geval van leverinsufficiëntie (alcoholcirrose) verhoogden de halfwaardetijden van fluoxetine en norfluoxetine met 7 resp. 12 dagen. Een lagere of meer gespreide dosering moet dan worden overwogen.
- Nierinsufficiëntie: na 1-dosis toediening van fluoxetine bij patiënten met lichte, matige of complete (anurie) nierinsufficiëntie weken de kinetische parameters niet af van die van gezonde vrijwilligers. Na herhaalde toediening kan evenwel een hoger steady-state plateau van plasmaconcentraties worden waargenomen.

5.3. Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

In vitro of dierstudies hebben geen carcino- of mutageniteit kunnen aantonen.

In een juveniele toxicologische studie bij CD ratten resulteerde toediening van 30 mg/kg/dag fluoxetinehydrochloride op postnatale dagen 21 tot 90 in irreversibele testesdegeneratie en necrose, epididymale epitheliale vacuolatie, immaturiteit en inactiviteit van de vrouwelijke genitalia en verminderde fertiliteit. Vertraagde seksuele rijping werd aangetroffen bij mannetjes (10 en 30 mg/kg/dag) en wijfjes (30 mg/kg/dag). De betekenis van deze bevindingen bij mensen is onbekend. Ratten die 30 mg/kg kregen hadden kortere femurs dan controles, en skeletspierdegeneratie, necrose en regeneratie. Bij 10 mg/kg/dag lagen de plasmawaarden bij dieren ongeveer 0,8 tot 8,8 maal (fluoxetine) en 3,6 tot 23,2 maal (norfluoxetine) hoger dan bij pediatrische patiënten. Bij 3 mg/kg/dag lagen de plasmawaarden bij dieren ongeveer 0,04 tot 0,5 maal (fluoxetine) en 0,3 tot 2,1 maal (norfluoxetine) hoger dan de waarden die gewoonlijk bij pediatrische patiënten worden bereikt.

Een studie bij juveniele muizen toont aan dat inhibitie van de serotoninetransporter de groei van botvorming voorkomt. Deze bevinding zou door klinische resultaten worden ondersteund. Er is niet aangetoond of dit effect reversibel is.

Een andere studie bij juveniele muizen (behandeld op postnatale dagen 4 tot 21) heeft aangetoond dat inhibitie van de serotoninetransporter persisterende effecten heeft op het gedrag van de muizen. Het is niet bekend of dit effect reversibel was noch is de klinische relevantie van dit resultaat aangetoond.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1. Lijst van hulpstoffen

Tablet kern:

Microkristallijne cellulose
Calcium waterstof fosfaat dihydraat
Crospovidon
Magnesiumstearaat

Tablet omhulling:

Diethylftalaat
Hypromellose
Gelatine
Geel ijzeroxide (E 172)
Indigokarmijn (E 132)
Titaniumdioxide (E 171)

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

PVC/aluminium blisterverpakking met 10 omhulde tabletten per blisterverpakking.
30 en 100 tabletten.

6.6. Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen bijzondere vereisten.

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

Laboratoires SMB N.V.
Herdersliedstraat 26-28
B-1080 Brussel
België
Tel: +32 2 411 48 28
e-mail: mailcontact@smb.be

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

BE237955

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

Datum van verlening van de vergunning: 01/07/2002

Datum van hernieuwing van de vergunning: 05/03/2011

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Datum van herziening van de tekst: 12/2022

Datum van goedkeuring van de tekst: 01/2023