

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Fluvoxamine EG 100 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Werkzame stof: fluvoxaminemaleaat.

Elke filmomhulde tablet bevat 100 mg fluvoxaminemaleaat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

Fluvoxamine EG 100 mg filmomhulde tabletten: Witte tot gebroken witte, ronde, biconvexe, filmomhulde tabletten voorzien van een breukstreep aan beide zijden en met de opdruk "FLM 100".

De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

- Majeure depressieve episodes
- Obsessieve-compulsieve stoornissen (OCS)

4.2 Dosering en wijze van toediening

Depressie

Volwassenen

De aanbevolen dosis is 100 mg per dag. De patiënt dient te starten met 50 of 100 mg 's avonds in één enkele inname. De dosering dient herzien en aangepast te worden binnen 3 à 4 weken na de start van de behandeling en daarna volgens de klinische noodzaak. Hoewel het risico op bijwerkingen bij hogere doses kan verhogen, kunnen sommige patiënten baat hebben bij een geleidelijke dosisverhoging tot maximum 300 mg per dag, indien na enkele weken de aanbevolen dosis te hebben ingenomen, onvoldoende respons wordt waargenomen (zie rubriek 5.1).

Doses tot maximum 150 mg kunnen toegediend worden in één enkele inname, bij voorkeur 's avonds. Het is aan te raden een totale dagelijkse dosis van meer dan 150 mg toe te dienen in 2 of 3 verdeelde doses. Dosisaanpassingen dienen voorzichtig te gebeuren afhankelijk van het individu, teneinde de patiënt op de laagst mogelijke doeltreffende dosis te houden.

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

behandeld te worden, teneinde zeker te zijn dat ze geen symptomen meer hebben.

Kinderen en adolescenten

Fluvoxamine EG mag niet worden gebruikt bij kinderen en adolescenten onder de 18 jaar voor de behandeling van majeure depressieve episodes.

De werkzaamheid en veiligheid van Fluvoxamine EG zijn niet vastgesteld bij de behandeling van majeure depressieve episodes bij kinderen (zie rubriek 4.4)

Obsessieve-compulsieve stoornissen

Volwassenen

De aanbevolen dosis bedraagt tussen 100-300 mg per dag. De patiënt dient met 50 mg per dag te beginnen. Hoewel het risico op bijwerkingen bij hogere doses kan verhogen, kunnen sommige patiënten baat hebben bij een geleidelijke dosisverhoging tot maximum 300 mg per dag, indien na enkele weken de aanbevolen dosis te hebben ingenomen, onvoldoende respons wordt waargenomen (zie rubriek 5.1).

Doses tot maximum 150 mg kunnen als één enkele dosis worden toegediend, bij voorkeur 's avonds. Het is raadzaam een totale dagelijkse dosis van meer dan 150 mg toe te dienen in 2 of 3 verdeelde doses. Indien een goede therapeutische respons verkregen werd, kan de behandeling voortgezet worden met een dosering aangepast aan het individu.

Hoewel er geen systematische studies verricht zijn om na te gaan hoe lang de behandeling met fluvoxamine moet worden voortgezet, is het raadzaam, als gevolg van het chronische karakter van OCS, de behandeling voort te zetten gedurende meer dan 10 weken bij patiënten die goed reageren. De dosisaanpassingen dienen voor iedere patiënt afzonderlijk met zorg te gebeuren om hem/haar met de minimaal effectieve dosering te behandelen. De noodzaak tot therapie dient periodiek opnieuw te worden geëvalueerd. Sommige artsen pleiten voor een gelijktijdige gedragstherapie voor patiënten die goed reageren op farmacotherapie. Langetermijnwerking (meer dan 24 weken) werd niet aangetoond bij OCS.

Kinderen/adolescenten

Bij kinderen ouder dan 8 jaar en adolescenten, zijn er beperkte gegevens bekend over een dosis tot maximum 100 mg b.i.d. voor een periode van 10 weken. De startdosis is 25 mg per dag. Om de 4-7 dagen kan de dosis met 25 mg worden verhoogd naargelang de tolerantie van de patiënt, tot een doeltreffende dosis is bereikt. De maximumdosis bij kinderen mag niet meer dan 200 mg/dag bedragen. (Voor verdere details, zie rubrieken 5.1 en 5.2). Het is raadzaam een totale dagelijkse dosis van meer dan 50 mg toe te dienen in twee verdeelde doses. Indien de twee verdeelde doses niet gelijk zijn, dient de grootste dosis voor het slapengaan te worden toegediend.

Ontwenningverschijnselen bij stoppen van de therapie met fluvoxamine

Abrupt stoppen van de therapie moet vermeden worden. Wanneer gestopt wordt met de behandeling met fluvoxamine, moet de dosering stapsgewijs over een periode van ten minste 1 of 2 weken afgebouwd worden om het risico van ontwenningverschijnselen te verminderen (zie rubrieken 4.4 en 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.

Lever- of nierinsufficiëntie

Patiënten met lever- of nierinsufficiëntie dienen de behandeling met een lage dosis te beginnen en zorgvuldig gevolgd te worden.

Wijze van toediening

Fluvoxamine tabletten dienen zonder kauwen en met water te worden ingenomen.

4.3 Contra-indicaties

- Fluvoxamine EG is gecontraïndiceerd in combinatie met tizanidine en mono-amineoxidaseremmers (MAO-inhibitoren) (zie rubriek 4.4 en 4.5).

De behandeling met fluvoxamine mag gestart worden:

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

Een periode van ten minste één week moet verstreken zijn tussen het stopzetten van fluvoxamine en de start van een behandeling met MAO-inhibitoren. Zie rubriek 4.4 voor de te nemen voorzorgen in het uitzonderlijke geval dat linezolide in combinatie met fluvoxamine moet worden gegeven. Fluvoxamine mag niet worden gebruikt in combinatie met pimozide (zie rubriek 4.5).

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Suïcide/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 Fluvoxamine EG wordt voorgeschreven kunnen ook geassocieerd worden met een toegenomen risico op suïcidegerelateerde gebeurtenissen. Bovendien kunnen deze aandoeningen comorbide zijn met majeure depressie. Dezelfde voorzorgsmaatregelen die in acht worden genomen bij de behandeling van patiënten met majeure depressie 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.

Jonge volwassenen (18-24 jaar)

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.

Pediatrische patiënten

Fluvoxamine EG dient niet te worden gebruikt bij de behandeling van kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar, behalve bij patiënten met obsessieve compulsieve stoornissen. In klinische studies werden suïcidaal gedrag (zelfmoordpogingen en zelfmoordgedachten) en vijandigheid (voornamelijk agressie, oppositioneel gedrag en woede) vaker waargenomen bij kinderen en adolescenten die behandeld werden

met antidepressiva dan bij degenen die behandeld werden met placebo. Indien niettemin, op grond van een klinische noodzaak, een besluit wordt genomen om te behandelen, dan dient de patiënt zorgvuldig gecontroleerd te worden op het optreden van suïcidale symptomen.

Daarnaast ontbreken langetermijnveiligheidsgegevens bij kinderen en adolescenten over groei, maturatie en cognitieve en gedragsontwikkeling.

Geriatrische patiënten

De gegevens waarbij oudere personen met jongere personen worden vergeleken, wijzen niet op een klinisch significant verschil wat betreft de gebruikelijke dagelijkse doseringen. Toch moet de dosisverhoging bij ouderen langzamer gebeuren en moet de dosering altijd voorzichtig gebeuren.

Nier- en leverfunctiestoornis

Patiënten met lever- of nierinsufficiëntie moeten met een lage dosis beginnen en zorgvuldig worden opgevolgd.

Behandeling met fluvoxamine werd in zeldzame gevallen geassocieerd met een verhoging van de leverenzymen, wat meestal gepaard ging met klinische symptomen. In zo'n geval moet de behandeling worden gestopt.

Ontwenningverschijnselen gezien bij het staken van de behandeling met fluvoxamine

Bij het staken van de behandeling komen vaak ontwenningverschijnselen voor, vooral als het staken plotseling gebeurt (zie rubriek 4.8). In klinische onderzoeken werden na het staken van de behandeling bijwerkingen waargenomen bij ongeveer 12% van de patiënten behandeld met fluvoxamine; deze incidentie is dezelfde als werd waargenomen bij patiënten behandeld met placebo. Het risico op ontwenningverschijnselen kan afhangen van diverse factoren, zoals de duur en dosis van de behandeling en de snelheid waarmee de dosis wordt verlaagd.

De meest gemelde symptomen, in combinatie met het staken van de behandeling includeren: duizeligheid, zintuiglijke stoornissen (waaronder paresthesie, gezichtsstoornissen en gevoel van elektrische schokken), slaapstoornissen (waaronder slapeloosheid en intense dromen), agitatie, prikkelbaarheid, verwardheid, emotionele instabiliteit, hoofdpijn, misselijkheid en/of braken en diarree, zweten en hartkloppingen, beven en angst (zie rubriek 4.8).

Meestal zijn deze bijwerkingen licht tot matig van aard, maar bij sommige patiënten kunnen ze hevig zijn. Ze treden meestal op binnen de eerste dagen na het staken van de behandeling, maar in zeer zeldzame gevallen werden deze symptomen gemeld bij patiënten die per ongeluk een dosis waren vergeten.

Deze symptomen zijn gewoonlijk zelfbeperkend en meestal verdwijnen ze vanzelf binnen de twee weken, hoewel ze bij sommige personen langer kunnen aanhouden (2-3 maanden of langer). Daarom wordt aangeraden om bij het staken van de behandeling fluvoxamine geleidelijk aan af te bouwen over een periode van verscheidene weken of maanden, afhankelijk van de noden van de patiënt (zie rubriek 4.2).

Psychische stoornissen

Fluvoxamine moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met een voorgeschiedenis van manie/hypomanie. Fluvoxamine moet worden gestopt bij elke patiënt die manisch wordt.

Acathisie/psychomotorische onrust

Het gebruik van fluvoxamine 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.

Zenuwstelselaandoeningen

Hoewel dierproeven hebben aangetoond dat fluvoxamine geen eigenschappen heeft die tot convulsies kunnen leiden, is voorzichtigheid geboden in geval van toediening van het geneesmiddel bij patiënten met een voorgeschiedenis van convulsieve stoornissen. Fluvoxamine dient te worden vermeden bij patiënten met onstabiele epilepsie en patiënten met gecontroleerde epilepsie dienen zorgvuldig te worden gecontroleerd. Indien convulsies optreden of het aantal ervan verhoogt, dient de behandeling met fluvoxamine gestaakt te worden.

In zeldzame gevallen werd ontwikkeling van een serotoninesyndroom of reacties gelijkend op maligne neuroleptisch syndroom gemeld in verband met een behandeling met fluvoxamine, vooral wanneer gegeven in combinatie met andere serotonerge en/of neuroleptische geneesmiddelen of in combinatie met buprenorfine of buprenorfine/naloxon. Aangezien deze syndromen kunnen leiden tot potentieel levensbedreigende situaties, dient de behandeling met fluvoxamine te worden gestaakt indien dergelijke reacties (gekenmerkt door symptoomclusters zoals hyperthermie, stijfheid, myoclonie, autonome instabiliteit met mogelijk snelle schommelingen van de vitale functies, veranderingen van de mentale toestand waaronder verwarring, prikkelbaarheid, extreme agitatie evoluerend naar delirium en coma) optreden en een ondersteunende symptomatische behandeling dient te worden ingesteld.

In uitzonderlijke omstandigheden kan linezolide (een antibioticum dat een reversibele, relatief zwakke niet-selectieve MAO-remmer is) gegeven worden in combinatie met fluvoxamine, mits er voorzieningen zijn voor een nauwlettende observatie en behandeling van symptomen van serotoninesyndroom en controle van de bloeddruk (zie rubriek 4.3 en 4.5). Als symptomen optreden, moeten artsen overwegen een van de middelen of beide middelen stop te zetten.

Voedings- en stofwisselingsstoornissen

Zoals het geval is met andere SSRI's werd hyponatriëmie zelden gerapporteerd en lijkt het reversibel te zijn eens de behandeling met fluvoxamine wordt stopgezet. Sommige gevallen waren mogelijk te wijten aan het syndroom van ongepaste antidiuretische hormoonsecretie. De meeste meldingen hadden te maken met oudere patiënten.

De glykemiecontrole kan verstoord zijn (d.w.z. hyperglykemie, hypoglykemie, afgenomen glucosetolerantie), vooral in de eerste fasen van de behandeling. Wanneer fluvoxamine wordt gegeven aan patiënten van wie bekend is dat ze diabetes mellitus hebben, kan het dus nodig zijn om de dosering van antidiabetica aan te passen.

Oogaandoeningen

Mydriase is gemeld als gevolg van SSRI's, zoals fluvoxamine. Daarom is voorzichtigheid geboden wanneer fluvoxamine wordt voorgeschreven aan patiënten met verhoogde intraoculaire druk of diegenen die het risico lopen op acuut nauwehoekglaucoom.

Hematologische stoornissen

De volgende hemorragische stoornissen werden gerapporteerd: gastro-intestinale bloeding, gynaecologische hemorragie, SSRI's kunnen het risico op postpartumbloeding verhogen (zie rubriek 4.6, 4.8) en andere cutane of mucuze bloedingen met SSRI's. Voorzichtigheid is geboden bij patiënten die SSRI's innemen, in het bijzonder oudere patiënten en patiënten die gelijktijdig geneesmiddelen gebruiken waarvan bekend is dat ze de functie van de bloedplaatjes beïnvloeden (bv. atypische antipsychotica en fenothiazinen, de meeste tricyclische antidepressiva, acetylsalicylzuur, NSAID's) of geneesmiddelen die het risico op bloedingen verhogen, alsook bij patiënten met een voorgeschiedenis van bloedingen en bij diegenen die een aandoening hebben die een risicofactor vormt (bv. trombocytopenie of stollingsstoornissen).

Hartaandoeningen

Fluvoxamine mag niet worden toegediend samen met terfenadine, astemizol of cisapride daar de plasmaconcentraties kunnen verhogen wat leidt tot een verhoogd risico op een verlenging van het QT-interval/torsade de pointes.

Bij gebrek aan klinische ervaring is speciale aandacht raadzaam in geval van post-acuut myocardinfarct.

Dermatologische effecten

Er is melding gemaakt van ernstige huidreacties, sommige met fatale afloop, waaronder erythema multiforme, Stevens-johnsonsyndroom en toxische epidermale necrolyse, in combinatie met fluvoxamine (zie rubriek 4.8). De patiënten lijken het hoogste risico op dergelijke bijwerkingen te lopen in het begin van de behandeling. Als er huidreacties optreden, moet fluvoxamine onmiddellijk stopgezet worden en moet de patiënt van nabij opgevolgd worden.

Elektroconvulsieve therapie (ECT)

De klinische ervaring met gelijktijdige toediening van fluvoxamine en ECT is beperkt. Daarom is voorzichtigheid geboden.

Seksuele disfunctie

Selectieve serotonine heropnameremmers (SSRI'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.

CYP2C19-remming

Omdat clopidogrel gedeeltelijk door CYP2C19 tot zijn actieve metaboliet wordt gemetaboliseerd, kan verwacht worden dat gebruik van fluvoxamine, een CYP2C19-remmer, aanleiding geeft tot een lagere concentratie van de actieve metaboliet van clopidogrel. De klinische relevantie van deze wisselwerking is onduidelijk. Uit voorzorg wordt het gelijktijdig gebruik van fluvoxamine afgeraden (zie rubriek 4.5).

Hulpstoffen

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

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Farmacodynamische interacties

Een versterking van de serotonerge effecten van fluvoxamine kan worden waargenomen bij combinatie met andere serotonerge middelen (inclusief tramadol, buprenorfine, buprenorfine/naloxon, triptanen, linezolide, SSRI's en preparaten op basis van sint-janskruid) en kan resulteren in een mogelijk levensbedreigende aandoening (zie ook rubriek 4.4.)

Fluvoxamine werd gebruikt in combinatie met lithium voor de behandeling van ernstig zieke patiënten die niet reageren op medicamenteuze behandelingen. Lithium (en mogelijk ook tryptofaan) versterkt echter de serotonerge effecten van fluvoxamine. Een gecombineerde behandeling moet voorzichtig gebeuren bij patiënten met een ernstige depressie die niet reageren op medicamenteuze behandelingen.

Bij patiënten die orale anticoagulantia en fluvoxamine krijgen, kan het risico op hemorragie groter zijn en die patiënten moeten bijgevolg nauwlettend worden opgevolgd.

Zoals voor elk psychotroop geneesmiddel moet patiënten worden aangeraden het gebruik van alcohol te vermijden tijdens de behandeling met fluvoxamine.

Monoamineoxidaseremmers

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

Werking van fluvoxamine op het oxidatieve metabolisme van andere geneesmiddelen

Fluvoxamine kan het metabolisme van geneesmiddelen gemetaboliseerd door sommige isoenzymes van het P450 cytochroom remmen (CYPs). In in vitro en in vivo studies is een sterke remming van CYP1A2 en CYP2C19 aangetoond. CYP2C9, CYP2D6 en CYP3A4 worden in mindere mate geremd. Geneesmiddelen waarvan het metabolisme grotendeels afhangt van deze iso-enzymen worden, in geval van gelijktijdige toediening met fluvoxamine, trager uitgescheiden en kunnen een hogere plasmaconcentratie hebben.

Wanneer prodrugs die geactiveerd worden door de hierboven vermelde CYP's, zoals clopidogrel, samen met fluvoxamine worden toegediend, kan de plasmaconcentratie van hun actieve stof/metaboliet lager zijn. Uit voorzorg wordt het gelijktijdig gebruik van clopidogrel en fluvoxamine afgeraden.

Gelijktijdig gebruik van fluvoxamine en deze geneesmiddelen dient te worden geïnitieerd of aangepast binnen de lage doseringen. Plasmaconcentraties, effecten en schadelijke effecten van gelijktijdig toegediende geneesmiddelen moeten worden gecontroleerd; indien nodig zal de dosering worden verlaagd. Dit betreft vooral geneesmiddelen met een nauwe therapeutische index.

Moleculen met een nauwe therapeutische marge

Gelijktijdig gebruik van fluvoxamine en geneesmiddelen met een nauwe therapeutische marge (zoals tacrine, teofylline, methadon, mexiletine, fenytoïne, carbamazepine en cyclosporine) moeten nauwlettend worden opgevolgd wanneer deze geneesmiddelen uitsluitend of door een combinatie van CYPs worden geremd.

Indien nodig, wordt een dosisaanpassing van deze geneesmiddelen aanbevolen.

Vanwege de nauwe therapeutische marge van pimozide en het bekende vermogen om het QTinterval te verlengen, is gelijktijdig gebruik van pimozide en fluvoxamine gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

Een stijging van tevoren stabiele plasmaspiegels van de tricyclische antidepressiva (bijv. clomipramine, imipramine, amitriptyline) en neuroleptica (bijv. clozapine, olanzapine, quetiapine) die in grote mate gemetaboliseerd worden door het cytochroom P450 1A2 werd gerapporteerd indien samen gegeven met fluvoxamine. Een vermindering van de dosis van deze producten dient overwogen te worden indien een behandeling met fluvoxamine ingesteld wordt.

De plasmaspiegels van benzodiazepinen gemetaboliseerd via oxidatie (bv. triazolam, midazolam, alprazolam en diazepam) zijn waarschijnlijk hoger in geval van gelijktijdige toediening met fluvoxamine. De dosering van deze benzodiazepinen moet worden verlaagd tijdens de gelijktijdige toediening met fluvoxamine.

Aangezien de plasmaconcentraties van ropinirol verhoogd kunnen zijn in combinatie met fluvoxamine kan het risico op overdosering groter zijn. Toezicht en een vermindering van de dosering van ropinirol tijdens en na de behandeling met fluvoxamine kunnen nodig zijn.

De plasmaconcentraties van propranolol verhogen in combinatie met fluvoxamine. Het kan dus nodig zijn de dosis van propranolol te verminderen.

Bij gelijktijdige toediening van fluvoxamine waren de plasmaconcentraties van warfarine aanzienlijk

gestegen en de protrombinetijden verlengd.

Gevallen van verhoogde neveneffecten

Geïsoleerde gevallen van cardiale toxiciteit werden gerapporteerd wanneer fluvoxamine gecombineerd werd met thioridazine.

De plasmaspiegels van cafeïne zijn waarschijnlijk verhoogd tijdens gelijktijdige toediening van fluvoxamine. Bijgevolg dienen patiënten die grote hoeveelheden cafeïnebevattende dranken consumeren de inname hiervan te verminderen bij toediening van fluvoxamine en dienen de negatieve effecten van cafeïne (zoals tremor, hartkloppingen, misselijkheid, rusteloosheid, slapeloosheid) te worden geobserveerd.

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

Fluvoxamine heeft geen invloed op de plasmaconcentraties van digoxine.

Fluvoxamine heeft geen invloed op de plasmaconcentraties van atenolol.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

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 neonat (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 zwangerschappen voor.

Bij dieronderzoek naar de reproductietoxiciteit werd een verhoogde incidentie waargenomen van embryotoxiciteit (overlijden van het embryo / de foetus, oogafwijkingen bij de foetus) ten gevolge van de behandeling. De relevantie voor de mens is niet bekend. De veiligheidsmarge voor reproductietoxiciteit is niet bekend (zie rubriek 5.3).

Fluvoxamine mag niet tijdens de zwangerschap worden gebruikt, tenzij de klinische toestand van de vrouw de behandeling met fluvoxamine noodzakelijk maakt.

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

Er werden geïsoleerde gevallen gemeld van ontwenningsverschijnselen bij nieuwgeborenen na het gebruik van fluvoxamine op het einde van de zwangerschap.

Sommige pasgeborenen hebben problemen bij de voeding en/of ademhaling, vertonen epileptische aanvallen, een onstabiele temperatuur, hypoglykemie, tremor, een abnormale spiertonus, nervositeit, cyanose, prikkelbaarheid, lethargie, slaperigheid, braken, slaapproblemen en huilen constant wanneer ze tijdens het derde trimester aan SSRI's waren blootgesteld en moeten mogelijk langer in het ziekenhuis blijven.

Borstvoeding

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

Vruchtbaarheid

Uit dieronderzoek naar de reproductietoxiciteit is gebleken dat fluvoxamine tot een verminderde vruchtbaarheid van mannetjes en vrouwtjes leidt. De veiligheidsmarge voor dit effect is niet vastgelegd. De relevantie van deze bevindingen voor de mens is niet bekend (zie rubriek 5.3).

Gegevens bij dieren hebben aangetoond dat fluvoxamine de kwaliteit van het sperma kan aantasten (zie rubriek 5.3). Gevallen gerapporteerd bij mensen die bepaalde SSRI's gebruikten, hebben aangetoond dat een effect op de kwaliteit van het sperma omkeerbaar is. Een impact op de vruchtbaarheid bij de mens werd tot nog toe niet waargenomen.

Fluvoxamine mag niet worden gebruikt bij patiënten die een kind trachten te verwekken, tenzij de klinische toestand van de patiënt de behandeling met fluvoxamine noodzakelijk maakt.

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

Tot maximum 150 mg heeft fluvoxamine geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen. Bij gezonde vrijwilligers vertoonde het geneesmiddel geen effect op de psychomotorische vaardigheden wat het besturen van voertuigen en het bedienen van machines betreft. Slaperigheid werd echter gemeld tijdens de behandeling met fluvoxamine. Daarom is voorzichtigheid geboden totdat de individuele respons op het geneesmiddel is vastgesteld.

4.8 Bijwerkingen

Bijwerkingen, waargenomen in klinische onderzoeken in de frequenties die hieronder worden vermeld, worden vaak in verband gebracht met de ziekte en houden niet noodzakelijk verband met de behandeling. Schatting van frequentie: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100, < 1/10$), soms ($\geq 1/1.000, < 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000, < 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Systeem/orgaan- klassen volgens MedDRA	Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden	Frequentie niet bekend
Endocriene aandoeningen					Hyperprolactinemie, antidiuretisch hormoon-secretie- deficiëntie.
Voedings- en stofwisselings- stoornissen	Anorexie				Hyponatriëmie, gewicht verhoogd, gewicht verlaagd
Psychische stoornissen		Hallucinaties, stadium van verwardheid, agressie	Manie.		Zelfmoordgedachte (zie rubriek 4.4).

Zenuwstelselaandoeningen	Agitatie, zenuwachtigheid, angst, insomnie, somnolentie, tremor, hoofdpijn, duizeligheid	Extrapiramidale aandoening, ataxie	Convulsie.		Serotoninesyndroom, neuroleptisch maligne syndroom-achtige voorvallen, paresthesie, dysgeusie, en SIADH zijn gemeld (zie ook rubriek 4.4). Psychomotore rusteloosheid/akathisia (zie rubriek 4.4).
Oogaandoeningen					Glaucoom, mydriase
Nier- en urinewegaandoeningen					Urinelozingsaandoening (waaronder urineretentie, urine-incontinentie, pollakisurie, nachtelijke mictie en bedplassen)
Hartaandoeningen	Hartkloppingen/tachycardie				
Bloedvataandoeningen		(Orthostatische) hypotensie			Hemorragie (bv. gastro-intestinale bloeding, gynaecologische bloeding, ecchymose, purpura)
Maag-darmstelselaandoeningen	Abdominale pijn, constipatie, diarree, droge mond, dyspepsie, nausea, braken				
Lever- en galaandoeningen			Leverfunctie afwijkend		
Huid- en onderhuidaandoeningen	Hyperhidrose Zweten	Overgevoeligheidsreacties van de huid (incl. angioneurotisch oedeem, rash, pruritus)	Fotosensitiviteitsreactie		Stevens-johnsonsyndroom***/toxische epidermale necrolyse***, erythema multiforme***
Skeletspierstelsel-		Artralgie, myalgie			**Botbreuken

bindweefsel- en botaandoeningen					
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen		Abnormale (vertraagde) ejaculatie	Galactorroe		Anorgasmie, menstratiestoornissen (zoals amenorroe, hypomenorrhoea, metrorragie, menorrhagie, postpartumbloeding****)
Algemene aandoeningen en toedieningsplaats stoornissen	Asthenie, malaise				Geneesmiddelontwenningssverschijnselensyndroom, waaronder geneesmiddelontwenningssverschijnselensyndroom, neonataal (zie rubriek 4.6)

* Misselijkheid, soms gepaard gaand met braken is het meest waargenomen symptoom dat geassocieerd wordt met een behandeling met fluvoxamine. Dit neveneffect vermindert gewoonlijk binnen de eerste twee weken van de behandeling.

** Effecten van klassen: Epidemiologische onderzoeken, hoofdzakelijk uitgevoerd bij patiënten in de leeftijd van 50 jaar en ouder, vertonen een verhoogd risico van botbreuken bij patiënten die selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI's) en tricyclische antidepressiva (TCA's) krijgen. Het mechanisme dat tot dit risico leidt, is niet bekend.

*** Geschatte frequentie van bijwerkingen die gemeld werden tijdens de postmarketingbewaking; niet waargenomen in placebogecontroleerde klinische studies.

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

Gevallen van suïcidale ideeën en zelfmoordgedrag zijn gemeld tijdens behandeling met fluvoxamine of kort na stopzetting van de behandeling (zie rubriek 4.4).

Ontwenningssverschijnselen gezien bij het staken van behandeling met fluvoxamine

Bij het (vooral plotseling) staken van behandeling met fluvoxamine treden gewoonlijk ontwenningssverschijnselen op.

Duizeligheid, zintuiglijke stoornissen (waaronder paresthesie, gezichtstoornissen en gevoel van elektrische schokken), slaapstoornissen (waaronder slapeloosheid en intense dromen), agitatie en angst, prikkelbaarheid, verwardheid, emotionele instabiliteit, misselijkheid en/of braken, diarree, zweten, hartkloppingen, hoofdpijn en tremor zijn de meest gemelde reacties. Meestal zijn deze voorvallen licht tot matig van aard en zijn ze zelfbeperkend, maar bij sommige patiënten waren ze hevig en/of hielden ze lang aan. Daarom wordt aangeraden om, als de behandeling met fluvoxamine niet meer nodig is, deze langzaam af te bouwen door geleidelijke verlaging van de dosis (zie rubriek 4.2 en rubriek 4.4).

Pediatrische patiënten

In een 10 weken placebogecontroleerd onderzoek bij kinderen en adolescenten met OCS, waren de frequent gerapporteerde bijwerkingen met een hogere incidentie dan placebo: slapeloosheid, asthenie, agitatie, hyperkinesie, slaperigheid en dyspepsie. Ernstige bijwerkingen in dit onderzoek waren: agitatie en hypomanie.

Convulsies bij kinderen en adolescenten werden gerapporteerd tijdens gebruik buiten de klinische studies.

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 worden verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via:

België:

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG) – Afdeling Vigilantie – Postbus 97 – B-1000 Brussel Madou of via de website: www.eenbijwerkingmelden.be.

Luxemburg:

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy
Bâtiment de Biologie Moléculaire et de Biopathologie (BBB)
CHRU de Nancy – Hôpitaux de Brabois
Rue du Morvan
54511 Vandoeuvre Les Nancy Cedex
Tel.: (+33) 3 83 65 60 85 / 87
E-mail: crpv@chru-nancy.fr

of

Direction de la Santé
Division de la Pharmacie et des Médicaments
20, rue de Bitbourg
L-1273 Luxembourg-Hamm Tel.: (+352) 2478 5592
E-mail: pharmacovigilance@ms.etat.lu
Website: <https://guichet.public.lu/fr/entreprises/sectoriel/sante/medecins/notification-effets-indesirables-medicaments.html>

4.9 Overdosering

Symptomen

De symptomen zijn gastro-intestinale klachten (misselijkheid, braken en diarree), slaperigheid en duizeligheid. Cardiale verschijnselen (tachycardie, bradycardie, hypotensie), leverfunctiestoornissen, convulsies en coma werden eveneens gemeld.

Fluvoxamine heeft een ruime veiligheidsmarge bij overdosering. Sedert de introductie op de markt werd uiterst zelden melding gemaakt van sterfgevallen te wijten aan een overdosis fluvoxamine alleen. De hoogste beschreven dosis fluvoxamine die ooit door een patiënt werd ingenomen bedraagt 12 gram. Deze patiënt herstelde volledig. Af en toe werden ernstigere complicaties waargenomen in gevallen van opzettelijke overdosis fluvoxamine in combinatie met andere geneesmiddelen.

Behandeling

Er bestaat geen specifiek antidotum voor fluvoxamine. In geval van overdosering moet de maag zo snel mogelijk na inname van de tablet geledigd worden en dient symptomatische behandeling te worden gegeven. Het herhaald gebruik van medische kool, indien nodig, samen met een osmotisch laxerend middel, wordt eveneens aanbevolen. Geforceerde diurese of dialyse heeft waarschijnlijk geen positief effect.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Psychoanaleptica, Selectieve serotonineheropnameremmers, ATC-code: N06AB08.

Het werkingsmechanisme van fluvoxamine houdt mogelijk verband met de selectieve remming van de heropname van serotonine in neuronen in de hersenen. De beïnvloeding van de noradrenerge processen is minimaal. In receptorbindingsstudies vertoonde fluvoxamine nagenoeg geen affiniteit met alfa-adrenerge, beta-adrenerge, histaminerge, muscarine cholinerge, dopaminerge of serotonerge receptoren.

In een placebo-gecontroleerd onderzoek bij 120 patiënten met OCS, tussen 8 en 17 jaar, werd bij allen na 10 weken een statistisch significante verbetering waargenomen ten gunste van fluvoxamine. Een verdere analyse bij een subgroep toonde een verbetering aan van de C-YBOCS-score bij kinderen terwijl geen effect werd gezien bij adolescenten. De gemiddelde dosis bedroeg respectievelijk 158 mg en 168 mg/dag.

Dosisrespons

Er werden geen klinische onderzoeken uitgevoerd die de dosisrespons van fluvoxamine onderzoeken. Uit klinische ervaring weet men echter dat sommige patiënten baat hebben bij een opwaartse dosistitratie.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Na orale toediening wordt fluvoxamine volledig opgenomen. De maximale plasmaconcentraties worden binnen 3 – 8 uur na inname van de dosis bereikt. De gemiddelde absolute biologische beschikbaarheid bedraagt 53 % als gevolg van het first pass metabolisme.

De farmacokinetiek van fluvoxamine wordt niet beïnvloed door de gelijktijdige inname van voedsel.

Distributie

De *in-vitro*plasmaproteïnebinding van fluvoxamine bedraagt 80 %. Het distributievolume bij de mens bedraagt 25 l/kg.

Biotransformatie

Fluvoxamine wordt in grote mate gemetaboliseerd in de lever. Hoewel CYP2D6 *in vitro* het belangrijkste iso-enzym is dat bij het metabolisme van fluvoxamine betrokken is, zijn de plasmaconcentraties bij trage metaboliseerders voor CYP2D6 niet veel hoger dan die bij de snelle metaboliseerders.

De gemiddelde plasmahalfwaardetijd bedraagt circa 13-15 uur na een enkelvoudige toediening en is iets langer (17-22 uur) bij herhaalde toediening wanneer de steady state plasmaspiegels gewoonlijk bereikt worden binnen de 10-14 dagen.

Fluvoxamine wordt in grote mate in de lever getransformeerd, hoofdzakelijk via oxidatieve demethylatie, tot ten minste negen metabolieten die door de nieren worden uitgescheiden. De twee belangrijkste metabolieten vertoonden een verwaarloosbare farmacologische activiteit. Men denkt niet dat de andere metabolieten farmacologisch actief zijn. Fluvoxamine is een krachtige remmer van CYP1A2 en CYP2C19. Een matige remming werd gevonden voor CYP2C, CYP2D6 en CYP3A4.

Fluvoxamine heeft een lineaire enkelvoudige dosis farmacokinetiek. De steady-state concentraties zijn hoger dan die berekend uit enkelvoudige dosisgegevens en buitenmaats hoger bij hogere dagelijkse doses.

Speciale patiëntengroep

De farmacokinetica van fluvoxamine bij gezonde volwassenen, oudere patiënten en patiënten met nierinsufficiëntie zijn vergelijkbaar. Het metabolisme van fluvoxamine is verminderd bij patiënten met een leverziekte.

De steady-state plasmaconcentraties van fluvoxamine waren tweemaal zo hoog bij kinderen (tussen 6-11 jaar) als bij adolescenten (tussen 12-17 jaar). De plasmaconcentraties bij adolescenten zijn gelijk aan die van volwassenen.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Carcinogenese en mutagenese

Er werd geen carcinogeniteit of mutageniteit aangetoond met fluvoxamine.

Vruchtbaarheid en reproductietoxiciteit

Uit dieronderzoeken naar de vruchtbaarheid bij mannetjes en vrouwtjes bleek een verminderde paarprestatie, lagere spermatellingen en vruchtbaarheidsindex, en toegenomen gewicht van de eierstokken bij gehalten die hoger zijn dan bij blootstelling bij de mens. De effecten werden waargenomen bij blootstellingen > tweemaal hoger dan blootstelling aan de maximale therapeutische dosis. Aangezien er geen veiligheidsmarge is tussen de blootstelling bij de NOAEL in de reproductiestudies en de blootstelling aan de maximale therapeutische dosis kan een risico voor de patiënten niet worden uitgesloten.

Uit onderzoeken naar de reproductietoxiciteit bij ratten bleek dat fluvoxamine embryotoxisch is (een verhoogde incidentie van overlijden van het embryo / de foetus [resorpties], verhoogde incidentie van oogafwijkingen bij de foetus [vouwen in de retina], lager lichaamsgewicht van de foetus en vertraagde ossificatie). De effecten op het gewicht en de ossificatie van de foetus zijn waarschijnlijk het gevolg van toxiciteit bij het moederdier (verminderd lichaamsgewicht en toename van het lichaamsgewicht van het moederdier).

Bovendien is in pre- en postnatale onderzoeken een verhoogde incidentie waargenomen van perinatale mortaliteit van de jongen. De veiligheidsmarge voor reproductietoxiciteit is niet bekend.

Fysieke en psychologische afhankelijkheid

De kans op misbruik, tolerantie en lichamelijke afhankelijkheid werd onderzocht bij een niet-menselijk primaatmodel. Het fenomeen van afhankelijkheid werd niet aangetoond.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern

Maïszetmeel

Mannitol

Gepregelatiniseerd zetmeel

Watervrij colloïdaal siliciumdioxide

Natriumstearylfumaaraat

Omhulling

Macrogol 6000
Talk
Titaandioxide (E 171)
Hypromellose

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

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

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

PVC/PVDC/Al-blisterverpakkingen van 10, 15, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 100, 250, 1000 tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen bijzondere vereisten.

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

BE221164

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

VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 05 maart 2001

Datum van laatste verlenging: 03 april 2009

10. DATUM VAN GOEDKEURING/HERZIENING VAN DE TEKST

Datum van goedkeuring van de tekst: 10/2022.

Datum van herziening van de tekst: 07/2022.