

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

FLOXYFRAL 100 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet bevat 100 mg fluvoxaminemaleaat.

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

Ovale, biconvexe, witte tot gebroken witte filmomhulde tabletten met breukstreep en met de inscriptie '313' aan weerszijden van de breukstreep.

De tablet kan verdeeld worden in gelijke helften.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1. Therapeutische indicaties

- Periode van majeure depressie
- Obsessieve compulsieve stoornis (OCS)

4.2. Dosering en wijze van toediening

Depressie

Volwassenen

De aanbevolen dosis is 100 mg per dag. Patiënten dienen te starten met 50 mg of 100 mg, in één keer in te nemen 's avonds. De dosering moet binnen 3 tot 4 weken na aanvang van de behandeling geëvalueerd en zo nodig aangepast worden, en vervolgens als het klinisch noodzakelijk is. Hoewel er bij hogere doses vaker bijwerkingen kunnen optreden, kunnen sommige patiënten er baat bij hebben wanneer hun dosis geleidelijk aan wordt verhoogd tot maximaal 300 mg per dag, als de respons na toediening van de aanbevolen dosis gedurende een aantal weken onvoldoende is (zie rubriek 5.1).

Doses tot 150 mg kunnen in één keer ingenomen worden, bij voorkeur 's avonds. Het wordt aanbevolen een totale dagelijkse dosis van meer dan 150 mg over twee of drie innames te verdelen. Doseringaanpassingen moeten voorzichtig en op individuele basis gebeuren om de patiënt op de laagst mogelijke werkzame dosis te houden.

Patiënten met depressie moeten gedurende een voldoende lange periode van minstens 6 maanden behandeld worden om er zeker van te zijn dat de symptomen verdwenen zijn.

Kinderen/adolescenten

Floxyfral mag niet worden gebruikt om kinderen en adolescenten onder de 18 jaar te behandelen voor een periode van majeure depressie. De werkzaamheid en veiligheid van Floxyfral zijn niet vastgesteld tijdens de behandeling van een periode van pediatrische majeure depressie (zie rubriek 4.4).

Obsessieve compulsieve stoornis

Volwassenen

De aanbevolen dosis ligt tussen 100 en 300 mg per dag. Patiënten dienen te starten met 50 mg per dag. Hoewel er bij hogere doses vaker bijwerkingen kunnen optreden, kunnen sommige patiënten er baat bij hebben wanneer hun dosis geleidelijk aan wordt verhoogd tot maximaal 300 mg per dag, als de respons na toediening van de aanbevolen dosis gedurende een aantal weken onvoldoende is (zie rubriek 5.1). Doses tot 150 mg kunnen in één keer ingenomen worden, bij voorkeur 's avonds. Het wordt aanbevolen een totale dagelijkse dosis van meer dan 150 mg over twee of drie innames te verdelen. Nadat een goede therapeutische respons is bereikt, kan de behandeling worden voortgezet met een dosering aangepast aan elk individu.

Hoewel er geen systematische onderzoeken zijn waardoor de duur van de behandeling met fluvoxamine kan worden bepaald, is OCS een chronische aandoening en is het redelijk te overwegen de behandeling meer dan 10 weken voort te zetten bij patiënten met een respons.

Doseringsaanpassingen moeten voorzichtig en op individuele basis gebeuren om de patiënt op de laagst mogelijke werkzame dosis te houden. De noodzaak van behandeling moet op regelmatige tijdstippen opnieuw worden geëvalueerd. Sommige artsen bevelen een gelijktijdige gedragspsychotherapie aan voor patiënten die goed reageren op de behandeling met geneesmiddelen. De werkzaamheid op lange termijn (meer dan 24 weken) werd niet aangetoond voor OCS.

Kinderen/adolescenten

Bij kinderen ouder dan 8 jaar en adolescenten zijn de gegevens beperkt voor een dosis van maximaal 100 mg tweemaal daags gedurende 10 weken. De aanvangsdosis is 25 mg per dag. Alle 47 dagen stapsgewijs met 25 mg verhogen tot aan de tolerantiedrempel en het bekomen van een werkzame dosis. De maximale dosis bij kinderen mag niet hoger zijn dan 200 mg per dag. (Voor meer details, zie rubriek 5.1 en 5.2) Het wordt aanbevolen een totale dagelijkse dosis van meer dan 50 mg over twee innames te verdelen. Als de twee verspreide doses niet gelijk zijn, moet de hoogste dosis voor het slapengaan worden ingenomen.

Ontwenningverschijnselen gezien bij het stopzetten van fluvoxamine

Abrupt staken van de behandeling moet worden vermeden. Als de behandeling met fluvoxamine wordt stopgezet, moet de dosis geleidelijk aan over een periode van minstens één of twee weken worden afgebouwd om het risico op ontwenningverschijnselen tot een minimum te beperken (zie rubriek 4.4 en rubriek 4.8). Indien onverdraagbare symptomen optreden na een dosisverlaging of na staken van de behandeling, kan hervatting van de laatst voorgeschreven dosis worden overwogen. Vervolgens kan de arts de dosis verder verlagen, maar dan geleidelijker.

Lever of nierinsufficiëntie

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

Wijze van toediening

Fluvoxaminetabletten moeten worden ingenomen met water en zonder te kauwen.

4.3. Contraindicaties

Floxyfraltabletten zijn gecontraïndiceerd in combinatie met tizanidine en monoamineoxidaseremmers (MAOremmers) (zie rubriek 4.4 en 4.5).

De behandeling met fluvoxamine kan worden gestart:

- twee weken na het stopzetten van een irreversibele MAOremmer of
- de dag na het stopzetten van een reversibele MAOremmer (bijvoorbeeld moclobemide, linezolide).

Een periode van minstens één week moet worden gerespecteerd tussen het stopzetten van fluvoxamine en de aanvang van de behandeling met een MAOremmer.

Zie rubriek 4.4 voor de te nemen voorzorgen in het uitzonderlijke geval dat linezolide in combinatie met fluvoxamine moet worden gegeven.

Floxyfral tabletten mogen niet worden gebruikt in combinatie met pimozide (zie rubriek 4.5).

Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of voor één van de hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Zelfmoord/zelfmoordgedachten of klinische verergering

Depressie gaat gepaard met een verhoogd risico van zelfmoordgedachten, zelfverwonding en zelfmoord (zelfmoordgerelateerde voorvallen). Dit risico blijft bestaan tot een significante remissie optreedt. Omdat het mogelijk is dat gedurende de eerste paar weken van de behandeling of langer geen verbetering optreedt, moeten patiënten nauwlettend opgevolgd worden tot een dergelijke verbetering optreedt. Het is algemeen klinisch bekend dat het risico van zelfmoord in de vroege stadia van het herstel kan toenemen.

Andere psychische aandoeningen waarvoor Floxyfral wordt voorgeschreven, kunnen ook gepaard gaan met een verhoogd risico van zelfmoordgerelateerde voorvallen. Bovendien kunnen deze aandoeningen comorbide zijn met episoden van depressie in engere zin. Bijgevolg moeten dezelfde voorzorgen die in acht worden genomen bij het behandelen van patiënten met episoden van depressie in engere zin ook in acht worden genomen bij het behandelen van patiënten met andere psychische stoornissen.

Van patiënten met een voorgeschiedenis van zelfmoordgerelateerde voorvallen, of diegenen die vóór aanvang van de behandeling een significante mate van suïcidale ideeën vertonen, is bekend dat ze een groter risico lopen op zelfmoordgedachten of zelfmoordpogingen en zij moeten tijdens hun behandeling nauwlettend opgevolgd worden.

Jonge volwassenen (18-24 jaar)

Een metaanalyse van placebogecontroleerde klinische onderzoeken met antidepressiva bij volwassen patiënten met een psychische stoornis wees op een verhoogd risico van zelfmoordgedrag met antidepressiva ten opzichte van placebo bij patiënten jonger dan 25 jaar.

Nauwlettend toezicht op patiënten en met name risicopatiënten moet gecombineerd worden met een medicamenteuze behandeling, met name in het begin van de behandeling en na dosiswijzigingen.

Patiënten (en zorgverleners van patiënten) moeten op de hoogte worden gebracht van de noodzaak om te letten op het optreden van een klinische verergering, zelfmoordgedrag of gedachten en ongebruikelijke gedragswijzigingen, en om onmiddellijk medisch advies in te winnen als deze symptomen zich voordoen.

Pediatrische patiënten

Floxyfral mag niet worden gebruikt voor de behandeling van kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar, met uitzondering van patiënten met een obsessieve compulsieve stoornis. In klinische onderzoeken werden suïcidaal gedrag (zelfmoordpogingen en zelfmoordgedachten) en vijandigheid (voornamelijk agressie, oppositioneel gedrag en woede) vaker waargenomen bij kinderen en adolescenten behandeld met antidepressiva dan bij degenen die met placebo werden behandeld. Als, in geval van klinische noodzaak, de beslissing wordt genomen om toch te behandelen, moet de patiënt nauwlettend opgevolgd worden om suïcidale symptomen te detecteren.

Bovendien ontbreken bij kinderen en adolescenten veiligheidsgegevens op lange termijn over groei, seksuele rijping, 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 (23 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 rusteloosheid

Het gebruik van fluvoxamine werd geassocieerd met de ontwikkeling van acathisie, een aandoening die gekenmerkt wordt door een subjectieve, onaangename of hinderlijke rusteloosheid en de noodzaak om te bewegen, vaak vergezeld van het onvermogen om te blijven zitten of stil te staan. Dit komt het meest voor in de eerste weken van de behandeling. Bij patiënten die deze symptomen ontwikkelen, kan een verhoging van de dosis schadelijk zijn.

Zenuwstelselaandoeningen

Hoewel fluvoxamine in dieronderzoeken geen proconvulsieve eigenschappen vertoonde, moet dit geneesmiddel met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met een voorgeschiedenis van convulsieve stoornissen. Fluvoxamine moet worden vermeden bij patiënten met onstabiele epilepsie. Patiënten bij wie de epilepsie onder controle is, moeten nauwgezet worden opgevolgd. De behandeling met fluvoxamine moet worden gestopt in geval van een epileptische aanval of een toename van het aantal epileptische aanvallen.

Een serotoninesyndroom of voorvallen van het type maligne neurolepticasyndroom werden in zeldzame gevallen gemeld als gevolg van behandeling met fluvoxamine, meer bepaald bij de combinatie met andere serotonerge en/of neuroleptische geneesmiddelen of in combinatie met buprenorfine of buprenorfine/naloxon. Omdat deze syndromen kunnen leiden tot mogelijk levensbedreigende aandoeningen, moet de behandeling met fluvoxamine worden gestopt als dergelijke aandoeningen zich voordoen (deze worden gekenmerkt door het gelijktijdig voorkomen van symptomen als hyperthermie, rigiditeit, myoklonie, slechte werking van het autonome zenuwstelsel met mogelijke snelle fluctuaties van de vitale functies, wijziging van de mentale toestand inclusief verwardheid, prikkelbaarheid, extreme agitatie die zich kan ontwikkelen tot delirium en coma) en moet een bijkomende symptomatische behandeling worden gestart. In uitzonderlijke omstandigheden kan linezolid (een antibioticum dat een reversibele, relatief zwakke nietselectieve MAOremmer 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 bij andere SSRI's werd hyponatriëmie zelden gerapporteerd en blijkt reversibel te zijn bij het stopzetten van fluvoxamine. Enkele gevallen waren misschien te wijten aan het syndroom van inadequate secretie van antidiuretisch hormoon. In de meeste van de gerapporteerde gevallen ging het om 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 hemorrhagische stoornissen werden gerapporteerd: gastrointestinale bloeding, gynaecologische hemorrhagie, 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 QTinterval/torsade de pointes.

Bij gebrek aan klinische ervaring wordt bijzondere aandacht aanbevolen bij de status na een 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 de combinatie fluvoxamine en ECT is beperkt; voorzichtigheid is dus 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).

Informatie over hulpstoffen

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet en is dus nagenoeg 'natriumvrij'.

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 sintjanskruid) 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 worden gebruikt in combinatie met MAOremmers, 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 iso-enzymen 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 is vooral relevant voor geneesmiddelen met een nauwe therapeutische marge.

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 QT-interval te verlengen, is gelijktijdig gebruik van pimozide en fluvoxamine gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

Een verhoging van eerder stabiele plasmaconcentraties van die tricyclische antidepressiva (bv. clomipramine, imipramine, amitriptyline) en neuroleptica (bv. clozapine, olanzapine, quetiapine) die voornamelijk gemetaboliseerd worden door cytochroom P450 1A2, is waargenomen bij gelijktijdig gebruik met fluvoxamine. Bij de start van behandeling met fluvoxamine moet een dosisvermindering van deze producten worden overwogen.

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.

In combinatie met fluvoxamine waren de plasmaconcentraties van warfarine significant hoger en was de protrombinetijd verlengd.

Gevalen van verhoogde neveneffecten

Geïsoleerde gevallen van harttoxiciteit werden gerapporteerd bij de combinatie van fluvoxamine met thioridazine.

De plasmaconcentraties van cafeïne verhogen waarschijnlijk in geval van gelijktijdige toediening met fluvoxamine. Zo moeten patiënten die grote hoeveelheden drank met cafeïne verbruiken, hun inname beperken wanneer fluvoxamine wordt toegediend en bijwerkingen van cafeïne (zoals beven, hartkloppingen, misselijkheid, rusteloosheid, slapeloosheid) worden waargenomen

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 doen vermoeden dat het gebruik van selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI's) tijdens de zwangerschap, in het bijzonder tijdens het laatste trimester van de zwangerschap, tot een groter risico van persisterende pulmonale hypertensie van de pasgeborene (PPHN) kan leiden. Het waargenomen risico was ongeveer 5 gevallen per 1.000 zwangerschappen. Bij de algemene populatie is er sprake van 1 tot 2 gevallen van PPHN per 1.000 zwangerschappen.

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).

Floxyfral 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).

Geïsoleerde gevallen van ontweningsverschijnselen werden genoteerd bij het pasgeboren kind na 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

Een kleine hoeveelheid fluvoxamine wordt uitgescheiden in de moedermelk. Daarom mogen vrouwen die borstvoeding geven het geneesmiddel niet gebruiken.

Vruchtbaarheid

Uit dieronderzoek naar de reproductietoxiciteit is gebleken dat Floxyfral 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).

Uit dieronderzoek is gebleken dat fluvoxamine een invloed kan hebben op de kwaliteit van het sperma (zie rubriek 5.3). Uit meldingen van gevallen bij de mens met enkele SSRI's is gebleken dat een effect op de kwaliteit van het sperma reversibel is. De invloed op de vruchtbaarheid bij de mens is tot nu toe niet waargenomen.

Floxyfral 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

Een dosis tot 150 mg fluvoxamine heeft geen of verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Bij gezonde vrijwilligers werd geen effect waargenomen op de psychomotorische vaardigheden die nodig zijn om een voertuig te besturen of een machine te bedienen. Toch werden gevallen van slaperigheid gerapporteerd tijdens de behandeling met fluvoxamine. Bijgevolg wordt aangeraden voorzichtig te zijn tot 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).

Stelsel/orgaan-klasse volgens MedDRA	Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden	Frequentie niet bekend
Endocriene aandoeningen					Hyperprolactinemie, antidiuretisch hormoon-secretie-deficiëntie.
Voedings en stofwisselingsstoornissen	Anorexie				Hyponatriëmie, gewicht verhoogd, gewicht verlaagd
Psychische stoornissen		Hallucinatie, stadium van verwardheid, agressie	Manie		Zelfmoordgedachte (zie rubriek 4.4).
Zenuwstelselaandoeningen	Agitatie, zenuwachtigheid, angst, insomnie, somnolentie, tremor, hoofdpijn, duizelig-	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).

	heid				
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, bindweefsel en botaandoeningen		Artralgie, myalgie			**Botbreuken
Voortplantingsstelsel en borstaandoeningen		Abnormale (vertraagde) ejaculatie	Galactorroe		Anorgasmie, menstruatiestoornissen (zoals amenorroe, hypomenorrhoea, metrorragie, menorrhagie, postpartumbloeding****)
Algemene aandoeningen en toedieningsplaat	Asthenie, malaise				Geneesmiddelontwenningssyndroom, waaronder geneesmiddelontwenningssyndroom,

sstoornissen					neonataal (zie rubriek 4.6)
---------------------	--	--	--	--	-----------------------------

*Nausea, soms gepaard gaand met braken, is het vaakst waargenomen symptoom dat verband houdt met behandeling met fluvoxamine. Deze bijwerking neemt gewoonlijk binnen de eerste twee weken van de behandeling af.

**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).

Ontwenningverschijnselen gezien bij het staken van behandeling met fluvoxamine

Bij het (vooral plotseling) staken van behandeling met fluvoxamine treden gewoonlijk ontwenningverschijnselen 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 placebogecontroleerd onderzoek van tien weken dat werd uitgevoerd bij kinderen en adolescenten met OCS, werden de volgende vaak gerapporteerde bijwerkingen met een hogere incidentie gerapporteerd dan placebo: slapeloosheid, asthenie, agitatie, hyperkinesie, slaperigheid en dyspepsie. Ernstige bijwerkingen in dit onderzoek waren agitatie en hypomanie.

Buiten de klinische onderzoeken werden epileptische aanvallen gerapporteerd bij kinderen en adolescenten.

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

Afdeling Vigilantie

Postbus 97

1000 Brussel

Madou

Website : www.eenbijwerkingmelden.be

e-mail : adr@fagg.be

4.9 Overdosering

Symptomen

De symptomen bestaan uit gastrointestinale klachten (misselijkheid, braken en diarree), slaperigheid en duizeligheid. Hartklachten (tachycardie, bradycardie, hypotensie), leverfunctiestoornissen, epileptische aanvallen en coma werden ook gerapporteerd.

Fluvoxamine heeft een ruime veiligheidsmarge in geval van overdosering. Sinds het op de markt is verschenen, werden in uiterst zeldzame situaties sterfgevallen te wijten aan overdosering met uitsluitend fluvoxamine gerapporteerd. De hoogste gedocumenteerde dosis fluvoxamine die door een patiënt werd ingenomen, is 12 gram. Deze patiënt herstelde volledig. Soms werden meer ernstige complicaties waargenomen in geval van opzettelijke overdosering met fluvoxamine in combinatie met andere geneesmiddelen.

Behandeling

Er bestaat geen specifiek antidotum voor fluvoxamine. In geval van overdosering moeten zo snel mogelijk na inname van een tablet het ledigen van de maag en een symptomatische behandeling worden uitgevoerd. Herhaalde toediening van actieve kool, zo nodig gecombineerd met een osmotisch laxermiddel, wordt eveneens aanbevolen. Het is weinig waarschijnlijk dat geforceerde diurese of dialyse een gunstig effect heeft.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antidepressiva, selectieve serotonineheropnameremmers.
ATCcode: N06AB08

Het werkingsmechanisme van fluvoxamine zou in verband staan met de selectieve serotonineheropnameremming in de hersenneuronen. Er is weinig interferentie met de noradrenerge processen. Onderzoeken over de binding met de receptor hebben aangetoond dat fluvoxamine een verwaarloosbare bindingscapaciteit heeft met alfaadrenerge, bètaadrenerge, histaminerge, muscarine cholinerge, dopaminerge of serotonerge receptoren.

Tijdens een placebogecontroleerd onderzoek met 120 patiënten tussen 8 en 17 jaar met OCS werd na 10 weken een statistisch significante verbetering waargenomen bij de totale populatie ten gunste van fluvoxamine. Een bijkomende analyse bij een subgroep wees op een verbetering op de CYBOCSbeoordelingschaal bij kinderen, terwijl bij adolescenten geen effect werd waargenomen. De gemiddelde dosis was respectievelijk 158 mg en 168 mg per dag.

Dosisrespons

Er werd geen enkel formeel klinisch onderzoek uitgevoerd over de dosisrespons van fluvoxamine. De klinische ervaring lijkt er echter op te wijzen dat sommige patiënten baat zouden hebben bij een dosisverhoging.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Fluvoxamine wordt na orale toediening volledig geabsorbeerd. De maximale plasmaconcentratie wordt binnen 3 tot 8 uur na toediening van de dosis bereikt. De gemiddelde absolute biologische beschikbaarheid bedraagt 53% omwille van een *firstpass* metabolisme. Gelijktijdige inname van voedsel beïnvloedt de farmacokinetiek van fluvoxamine niet.

Distributie

In vitro bedraagt de binding van fluvoxamine aan plasmaeiwitten 80%. Het distributievolume bij de mens bedraagt 25 l/kg.

Metabolisme

Fluvoxamine wordt sterk gemetaboliseerd door de lever. Hoewel CYP2D6 *in vitro* het belangrijkste isoenzym is dat betrokken is bij het metabolisme van fluvoxamine, zijn de plasmaconcentraties bij trage metaboliseerders van CYP2D6 niet veel hoger dan bij snelle metaboliseerders.

De gemiddelde plasmahalfwaardetijd na eenmalige inname bedraagt ongeveer 13 tot 15 uur. Bij herhaalde dosering is deze enigszins langer (17 tot 22 uur). De *steadystate* plasmagehaltes worden gewoonlijk bereikt binnen 10 tot 14 dagen.

Fluvoxamine wordt hoofdzakelijk ter hoogte van de lever getransformeerd, voornamelijk door oxidatieve demethylering, tot minstens negen metabolieten die via de nieren worden uitgescheiden. De twee belangrijkste metabolieten vertoonden een verwaarloosbare farmacologische werking. De andere metabolieten zijn waarschijnlijk niet farmacologisch actief. Fluvoxamine is een krachtige CYP1A2 en CYP2C19 remmer. Een matige remming werd gevonden voor CYP2C9, CYP2D6 en CYP3A4.

Na inname van een eenmalige dosis is de farmacokinetiek van fluvoxamine lineair. De *steadystate* concentraties zijn hoger dan deze berekend aan de hand van gegevens na een eenmalige dosis en buitenmaats hoger bij hogere dagelijkse doses.

Speciale patiëntengroepen

De farmacokinetische gegevens van fluvoxamine zijn vergelijkbaar voor gezonde volwassenen, oudere patiënten en patiënten met nierinsufficiëntie. Het metabolisme van fluvoxamine wijzigt bij patiënten met een leverziekte.

De *steadystate* plasmaconcentraties van fluvoxamine waren tweemaal hoger bij kinderen (in de leeftijd van 6 tot 11 jaar) dan bij adolescenten (in de leeftijd van 12 tot 17 jaar). De plasmaconcentraties bij adolescenten zijn vergelijkbaar met deze bij volwassenen.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Carcinogenese en mutagenese

Er zijn geen aanwijzingen voor carcinogeniciteit of mutageniciteit 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 of fysieke afhankelijkheid werd bestudeerd bij niethumane primaten. Er werden geen aanwijzingen voor afhankelijkheid gevonden.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkernen:

Mannitol

Maïszetmeel

Pregelatiniseerd zetmeel

Natriumstearylfumaraat

Colloïdaal watervrij silicium

Filmomhulling:

Hypromellose

Macrogol 6000

Talk

Titaandioxide E171

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

PVC/PVdC/aluminium doordrukblisterverpakkingen.

Verpakkingen met 15, 20, 30, 50, 60, 90, 100, 120 of 250 tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

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

Viatrix Healthcare
Terhulpssteenweg 6A
B-1560 Hoeilaart

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

BE135746

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

A. Datum van eerste verlening van de vergunning: 21.10.1986.

B. Datum van hernieuwing van de vergunning: 14.06.2011.

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

02/2023

Goedkeuringdatum : 02/2023.