

## **1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Prozac 20 mg dispergeerbare tabletten

## **2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING**

Elke tablet bevat 20 mg fluoxetine (als fluoxetine hydrochloride).

Hulpstof met bekend effect: iedere tablet bevat 14.54 mg mannitol en 6,71 mg sorbitol.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## **3. FARMACEUTISCHE VORM**

Dispergeerbare tabletten.

De tabletten zijn wit, uitgerek, zonder laagje en met breukgleuf, gegraveerd met '4400'.

De tablet kan in gelijke helften verdeeld worden.

## **4. KLINISCHE GEGEVENS**

### **4.1. Therapeutische indicaties**

#### **Volwassenen**

Episoden van depressieve stoornis.

Obsessieve-compulsieve stoornis.

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

#### **Kinderen en adolescenten van 8 jaar en ouder:**

Behandeling van episoden van (matige tot ernstige) depressieve stoornis, indien de depressie niet verbetert na 4-6 sessies psychotherapie. Antidepressieve medicatie dient alleen aan een kind of een jong persoon met matige tot ernstige depressie gegeven te worden indien gecombineerd met gelijktijdige psychotherapie.

### **4.2. Dosering en wijze van toediening**

#### Dosering

#### Volwassenen

*Episoden van depressieve stoornis*

Volwassenen en ouderen:

De aanbevolen dosis is 20 mg per dag. De dosering dient 3-4 weken na aanvang van de behandeling geëvalueerd en zo nodig bijgesteld te worden. Daarna dient de dosering zo nodig bijgesteld te worden

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

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

#### *Obsessieve-compulsieve stoornis*

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

Indien binnen 10 weken geen verbetering wordt waargenomen, moet de behandeling met fluoxetine worden heroverwogen. Na het bereiken van een goede therapeutische respons kan de behandeling worden voortgezet met een op de individuele patiënt afgestemde dosering. Hoewel systematische onderzoeken naar het antwoord op de vraag hoe lang behandeling met fluoxetine moet worden voortgezet ontbreken, is obsessieve-compulsieve stoornis (OCS) een chronische aandoening en is het redelijk voortzetting na 10 weken te overwegen bij patiënten met een goede respons. Dosisaanpassingen moeten zorgvuldig op de individuele patiënt worden afgestemd, zodat de patiënt op een zo laag mogelijke effectieve dosering kan worden gehouden. De behandelingsbehoefte moet met regelmaat opnieuw worden bepaald. Sommige artsen zijn voorstander van gelijktijdige toepassing van gedragspsychotherapie bij patiënten die goed op farmacotherapie reageren. De werkzaamheid op langere termijn (meer dan 24 weken) is bij OCS niet vastgesteld.

#### *Boulimia nervosa*

Volwassenen en ouderen: Een dosis van 60 mg per dag wordt aanbevolen.

De werkzaamheid op langere termijn (meer dan 3 maanden) is bij boulimia nervosa niet vastgesteld.

#### *Alle indicaties*

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

#### *Pediatrische patiënten - Kinderen en adolescenten van 8 jaar en ouder (Episoden van matige tot ernstige depressieve stoornis)*

De behandeling dient gestart en gevolgd te worden onder supervisie van een specialist. De aanvangsdosis is 10 mg/dag. Dosisaanpassingen dienen voorzichtig te gebeuren, op individuele basis, om de laagst effectieve dosering voor de patiënt te behouden.

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

#### *Kinderen met een laag gewicht:*

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

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

#### Oudere patiënten

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

#### Leverfunctiestoornis

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

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

#### Wijze van toediening

Voor orale toediening

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

Na beëindiging van de toediening blijven actieve bestanddelen van het geneesmiddel nog wekenlang in het lichaam aanwezig. Men dient dit bij aanvang of beëindiging van de behandeling in ogenschouw te nemen.

### **4.3. Contra-indicaties**

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

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

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

### **4.4. Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

#### Pediatrische patiënten - Gebruik bij kinderen en adolescenten tot 18 jaar

In klinische onderzoeken werden suïcidaal gedrag (zelfmoordpogingen en zelfmoordgedachten) en vijandigheid (voornamelijk agressie, oppositioneel gedrag en woede) vaker waargenomen bij kinderen en adolescenten die behandeld werden met antidepressiva dan bij degenen die behandeld werden met placebo. Prozac dient alleen gebruikt te worden bij kinderen en adolescenten tussen 8 en 18 jaar voor de behandeling van episoden van matige tot ernstige depressieve stoornis en het dient niet gebruikt te worden voor andere indicaties. Indien, op grond van een klinische noodzaak, een besluit wordt genomen om te behandelen, dan dient de patiënt zorgvuldig gecontroleerd te worden op het optreden van suïcidale symptomen. Daarnaast zijn er slechts weinig langetermijn veiligheidsgegevens bekend bij kinderen en

adolescenten inbegrepen gegevens over groei, seksuele rijping en cognitieve, emotionele en gedragsontwikkeling (zie rubriek 5.3).

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

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

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

#### Suicide/suïcidale gedachten of verslechtering van de klinische toestand

Depressie wordt geassocieerd met een verhoogd risico op suïcidale gedachten, zelfverwonding en suïcide (aan suïcide gerelateerde gebeurtenissen). Dit risico blijft bestaan tot een significante remissie optreedt. Omdat het mogelijk is dat gedurende de eerste paar weken of langer geen verbetering optreedt, moeten patiënten nauwlettend gevolgd worden tot een dergelijke verbetering wel optreedt. Het is algemene klinische ervaring dat het risico op suïcide in de vroege stadia van het herstel kan toenemen.

Andere psychiatrische condities waarvoor Prozac wordt voorgeschreven kunnen ook geassocieerd worden met een toegenomen risico op aan suïcide gerelateerde gebeurtenissen. Bovendien kunnen deze condities comorbide zijn met episoden van depressieve stoornis. Dezelfde voorzorgsmaatregelen die in acht worden genomen bij de behandeling van patiënten met episoden van depressieve stoornis moeten daarom in acht worden genomen bij de behandeling van patiënten met andere psychiatrische aandoeningen.

Van patiënten met een voorgeschiedenis van aan suïcide gerelateerde gebeurtenissen, of patiënten die voorafgaand aan het begin van de behandeling een significante mate van suïcidale ideeën vertonen, is bekend dat ze een groter risico lopen op het ontwikkelen van suïcidale gedachten of suïcidepogingen en deze patiënten moeten tijdens de behandeling nauwlettend gevolgd worden. Een meta-analyse van placebogecontroleerde klinische onderzoeken naar antidepressiva bij volwassen patiënten met psychiatrische stoornissen toonde een toegenomen risico op suïcidaal gedrag bij het gebruik van antidepressiva aan vergeleken met placebo bij patiënten jonger dan 25 jaar oud.

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

#### Cardiovasculaire effecten

Tijdens de periode dat het product 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 voorgeschiedenis van QT-verlenging in de familie of andere klinische aandoeningen die

predisponeren voor aritmieën (bijv. hypokaliëmie of hypomagnesiëmie, bradycardie, acuut myocardinfarct of niet gecompenseerd hartfalen) of bij verhoogde blootstelling aan fluoxetine (bijv. leverfunctiestoornis) of bij gelijktijdig gebruik met geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze QT-verlenging en/of torsade de pointes induceren (zie rubriek 4.5). Als patiënten met een stabiele hartaandoening worden behandeld, dient voordat de behandeling wordt gestart een herbeoordeling van het ECG overwogen te worden. Als er zich tijdens behandeling met fluoxetine tekenen van hartaritmieën voordoen, dient gestopt te worden met de behandeling en dient er een ECG gemaakt te worden.

#### Irreversibele, niet-selectieve monoamine-oxidaseremmers (bijvoorbeeld iproniazide)

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

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

#### Serotoninesyndroom en maligne neurolepticasyndroom-achtige verschijnselen

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

#### Manie

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

#### Hemorragie

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

### Convulsies

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

### Elektroconvulsieve therapie (ECT)

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

### Tamoxifen

Fluoxetine, een krachtige CYP2D6-remmer, kan leiden tot een verminderde concentratie van endoxifen, een van de belangrijkste actieve metabolieten van tamoxifen. Daarom dient het gebruik van fluoxetine, indien enigszins mogelijk, vermeden te worden tijdens behandeling met tamoxifen (zie rubriek 4.5).

### Akathisie/psychomotorische rusteloosheid

Het gebruik van fluoxetine is geassocieerd met de ontwikkeling van akathisie, een aandoening die gekenmerkt wordt door een subjectief onplezierige of uitputtende rusteloosheid en behoefte veel te bewegen, vaak gepaard gaande met niet kunnen stilzitten of stilstaan. Hierop is de meeste kans in de eerste weken van de behandeling. Bij patiënten die deze symptomen ontwikkelen, kan een verhoging van de dosis schadelijk zijn.

### Diabetes

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

### Lever-/nierfunctie

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

### Huiduitslag en overgevoeligheidsreacties

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

### Gewichtsverlies

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

### Ontwenningverschijnselen gezien bij het staken van de SSRI behandeling

Ontwenningverschijnselen als de behandeling wordt gestaakt komen vaak voor, met name als het staken plotseling gebeurt (zie rubriek 4.8). Bij klinisch onderzoek traden bijwerkingen op bij het staken van de

behandeling bij ca. 60% van de patiënten in zowel de fluoxetine als de placebo groep. Van deze bijwerkingen waren 17% in de fluoxetine groep en 12% in de placebogroep ernstig van aard. Het risico op ontweningsverschijnselen kan afhankelijk zijn van een aantal factoren zoals de duur en dosering van de behandeling en de snelheid waarmee de dosis verlaagd wordt. Duizeligheid, sensorische verstoringen (waaronder paresthesie), slaapstoornissen (waaronder slapeloosheid en intense dromen), asthenie, agitatie of angst, misselijkheid en/of overgeven, tremor en hoofdpijn zijn de meest gemelde reacties. In het algemeen zijn deze symptomen licht tot matig, maar bij sommige patiënten kunnen ze hevig van intensiteit zijn. Ze treden meestal op binnen de eerste paar dagen na het staken van de behandeling. In het algemeen zijn deze symptomen zelfbepkend en verdwijnen meestal binnen 2 weken, hoewel ze bij sommige mensen langer kunnen duren (2-3 maanden of langer). Daarom wordt geadviseerd om Prozac geleidelijk af te bouwen bij het staken van de behandeling over een periode van tenminste één tot twee weken, afhankelijk van de behoefte van de patiënt (zie: 'Ontweningsverschijnselen gezien bij staken van de behandeling met Prozac', rubriek 4.2).

#### Mydriasis

In relatie tot fluoxetine is mydriasis gerapporteerd; daarom moet fluoxetine voorzichtig gebruikt worden als het wordt voorgeschreven aan patiënten met verhoogde intra-oculaire druk of aan patiënten met risico van acute nauwe-hoek glaucoom.

#### Seksuele disfunctie

Selectieve serotonine heropnameremmers (SSRI'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.

#### Sorbitol

Vanwege de aanwezigheid van sorbitol dienen patiënten met zeldzame erfelijke problemen van fructose intolerantie dit geneesmiddel niet te gebruiken.

#### Natrium

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat is in essentie "natriumvrij".

#### Mannitol

Kan een laxerend effect hebben

### **4.5. Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

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

#### Gecontra-indiceerde combinaties

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

In deze gevallen werden symptomen waargenomen gelijkend op het serotoninesyndroom (dat verward kan worden met het maligne neuroleptisch syndroom en soms als zodanig wordt gediagnosticeerd). Bij patiënten die dergelijke reacties ondervinden kunnen cyproheptadine of dantroleen een gunstige invloed

hebben. Enkele symptomen van interactie met een MAOI zijn: hyperthermie, stijfheid, myoclonus, autonome instabiliteit, met soms snelle fluctuaties van de vitale parameters, veranderingen in de mentale gesteldheid, zoals verwardheid, geïrriteerdheid en extreme agitatie die zich kan ontwikkelen tot delirium en coma.

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

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

#### Niet aanbevolen combinaties

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

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

*MAOI-A waaronder linezolid en methylthioniumchloride (methyleenblauw):* Kans op serotoninesyndroom, waaronder diarree, tachycardie, zweten, verwardheid of coma. Als gelijktijdig gebruik van deze werkzame stoffen met fluoxetine niet kan worden vermeden, dient er een nauwkeurige klinische monitoring plaats te vinden en de gelijktijdig toegediende middelen dienen met een lagere dan de aanbevolen dosis gestart te worden. (zie rubriek 4.4).

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

#### Combinaties die voorzorgen vereisen

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

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

*Verlenging van het QT-interval:* Er zijn geen farmacokinetische en farmacodynamische onderzoeken uitgevoerd tussen fluoxetine en andere geneesmiddelen die het QT-interval verlengen. Een additief effect

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

*Geneesmiddelen die de hemostase beïnvloeden (orale anticoagulantia met welk werkingsmechanisme dan ook, bloedplaatjes anti-aggregantia waaronder aspirine en NSAID's):* verhoogde kans op bloedingen. Klinische monitoring en frequentere INR bepaling bij anticoagulantia wordt aanbevolen. Een dosisaanpassing tijdens de behandeling met fluoxetine en na stopzetten hiervan, kan passend zijn (zie rubrieken 4.4 en 4.8).

*Cyproheptadine:* Er zijn rapporten van individuele gevallen van verminderde antidepressieve werkzaamheid van fluoxetine wanneer het gebruikt wordt in combinatie met cyproheptadine.

*Geneesmiddelen die hyponatriëmie induceren:* Hyponatriëmie is een bijwerking van fluoxetine. Gebruik in combinatie met andere middelen die in verband gebracht worden met hyponatriëmie (bijvoorbeeld diuretica, desmopressine, carbamazepine en oxcarbazepine) kan leiden tot een verhoogd risico (zie rubriek 4.8).

*Geneesmiddelen die de epileptogene drempel verlagen:* Convulsies zijn een bijwerking van fluoxetine. Gebruik in combinatie met andere middelen die de drempel voor convulsies kunnen verlagen (bijvoorbeeld TCA's, andere SSRI's, fenothiazines, butyrofenonen, mefloquine, chloroquine, bupropion, tramadol) kunnen een verhoogd risico geven.

*Andere geneesmiddelen die door CYP2D6 worden gemetaboliseerd:* Fluoxetine is een sterke remmer van het CYP2D6-enzym; daarom kan de gelijktijdige behandeling met geneesmiddelen die ook door dit enzymstelsel worden gemetaboliseerd tot interacties leiden, in het bijzonder als ze een nauwe therapeutische index hebben (zoals flecaïnide, propafenon en nebivolol) en die worden getitreerd, maar ook met atomoxetine, carbamazepine, tricyclische antidepressiva en risperidon. De dosering dient begonnen of aangepast te worden aan de onderkant van het doseringsbereik. Dit kan ook het geval zijn als fluoxetine is ingenomen in de voorafgaande 5 weken.

#### **4.6. Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

##### Zwangerschap

Enkele epidemiologische onderzoeken suggereren een toegenomen kans op cardiovasculaire afwijkingen in verband met het gebruik van fluoxetine gedurende het eerste trimester. Het mechanisme is onbekend. Globaal suggereren de gegevens dat de kans op het krijgen van een kind met een cardiovasculair afwijking na blootstelling van de moeder aan fluoxetine in de buurt van de 2 per 100 ligt vergeleken met een verwacht aantal van zulke afwijkingen van ongeveer 1 op 100 bij de totale bevolking.

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

Fluoxetine dient tijdens de zwangerschap niet gebruikt te worden, tenzij behandeling met fluoxetine voor de klinische toestand van de vrouw nodig is en dat het mogelijk risico voor de foetus rechtvaardigt. Plotseling staken van de behandeling moet tijdens de zwangerschap vermeden worden (zie rubriek 4.2 “Dosering en wijze van toediening”). Als fluoxetine tijdens de zwangerschap gebruikt wordt, moet echter wel voorzichtigheid worden betracht, vooral tijdens de laatste zwangerschapsfase en direct voor aanvang van de weeën, aangezien sommige andere werkingen bij pasgeborenen zijn gemeld: geïrriteerdheid, tremor, hypotonie, aanhoudend huilen, moeite met zuigen of met slapen. Deze symptomen kunnen wijzen op zowel serotonerge effecten als ontwenningsyndroom. Het tijdstip en de duur van deze symptomen kunnen verband houden met de lange halfwaardetijd van fluoxetine (4-6 dagen) en van de werkzame metabooliet norfluoxetine (4-16 dagen).

#### Borstvoeding

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

#### Vruchtbaarheid

Gegevens uit dieronderzoek hebben aangetoond dat fluoxetine van invloed kan zijn op de kwaliteit van het sperma (zie rubriek 5.3).

Uit meldingen bij de mens is gebleken dat bij sommige SSRI's het effect op de kwaliteit van het sperma reversibel is.

Er is tot nu toe geen effect op de vruchtbaarheid bij de mens waargenomen.

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

Prozac heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Hoewel is aangetoond dat fluoxetine bij gezonde vrijwilligers geen invloed uitoefent op de psychomotorische capaciteiten, kan elk psychoactief geneesmiddel afbreuk doen aan het beoordelingsvermogen of de vaardigheden. Patiënten moet worden geadviseerd, het autorijden of het bedienen van gevaarlijke apparaten te vermijden totdat ze er redelijk zeker van zijn dat hun prestaties niet worden beïnvloed.

### **4.8. Bijwerkingen**

#### a. Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meest vaak gemelde bijwerkingen bij met fluoxetine behandelde patiënten zijn hoofdpijn, misselijkheid, slapeloosheid, vermoeidheid en diarree. De bijwerkingen kunnen met het voortschrijden van de behandeling in intensiteit en frequentie verminderen en leiden in het algemeen niet tot beëindiging van de behandeling.

#### b. Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

De tabel hieronder geeft de bijwerkingen weer die zijn waargenomen bij de behandeling met fluoxetine van volwassenen en pediatrische patiënten. Sommige van deze bijwerkingen zijn in overeenstemming met andere SSRI's.

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

Frequentieschattingen: zeer vaak ( $\geq 1/10$ ), vaak ( $\geq 1/100$  tot  $< 1/10$ ), soms ( $\geq 1/1.000$  tot  $< 1/100$ ), zelden ( $\geq 1/10.000$  tot  $< 1/1.000$ ).

| <b>Zeer vaak</b>   | <b>Vaak</b>  | <b>Soms</b>   | <b>Zelden</b>   |
|--|--|---|---|
| <i>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</i>                        |  |   |   |
|  |  |   | Trombocytopenie<br>Neutropenie<br>Leukopenie  |
| <i>Immuunsysteemaandoeningen</i>                                 |  |   |   |
|  |  |   | Anafylactische reacties<br>Serumziekte  |
| <i>Endocriene aandoeningen</i>                                   |  |   |   |
|  |  |   | Inadequate secretie van<br>antidiuretisch hormoon   |
| <i>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</i>                    |  |   |   |
|  | Verminderde eetlust <sup>1</sup>   |   | Hyponatriëmie   |
| <i>Psychische stoornissen</i>                                    |  |   |   |
| Slapeloosheid <sup>2</sup>                                       | Angst<br>Nervositeit<br>Rusteloosheid<br>Spanning<br>Afgenomen libido <sup>3</sup><br>Slaapstoornis<br>Abnormale dromen <sup>4</sup> | Depersonalisatie<br>Vrolijke stemming<br>Euforie<br>Abnormale gedachten<br>Abnormaal orgasme <sup>5</sup><br>Bruxisme Suïcidale<br>gedachten en gedrag <sup>6</sup> | Hypomanie<br>Manie<br>Hallucinaties<br>Agitatie<br>Paniekaanvallen<br>Verwardheid<br>Spraakstoornis<br>Agressie |
| <i>Zenuwstelselaandoeningen</i>                                  |  |   |   |
| Hoofdpijn  | Aandachtsstoornis<br>Duizeligheid<br>Dysgeusie<br>Lethargie<br>Slaperigheid <sup>7</sup><br>Tremor                                   | Psychomotore<br>hyperactiviteit<br>Dyskinesie<br>Ataxie<br>Evenwichtsstoornis<br>Myoclonus Geheugen-<br>stoornis  | Convulsies<br>Akathisie<br>Buccoglossaal syndroom<br>Serotonine syndroom  |
| <i>Oogaandoeningen</i>   |  |   |   |
|  | Vertroebelde visus   | Mydriasis   |   |
| <i>Evenwichtsoorgaan- en ooraandoeningen</i>                     |  |   |   |
|  |  | Tinnitus  |   |
| <i>Hartaandoeningen</i>  |  |   |   |
|  | Palpataties<br>QT-verlenging in het<br>electro-cardiogram<br>(QTcF $\geq$ 450msec) <sup>8</sup>                                      |   | Ventriculaire aritmie,<br>waaronder torsades de<br>pointes  |
| <i>Bloedvataandoeningen</i>                                      |  |   |   |
|  | Flushes <sup>9</sup>   | Hypotensie  | Vasculitis<br>Vasodilatatie   |
| <i>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</i> |  |   |   |
|  | Geeuwen  | Dyspnoe   | Faryngitis  |

| <b>Zeer vaak</b>   | <b>Vaak</b>   | <b>Soms</b>  | <b>Zelden</b>   |
|--|---|--|---|
|  |   | Epistaxis  | Longaandoeningen (ontstekings-processen van diverse histopathologie en/of fibrosis) <sup>10</sup>   |
| <i>Maagdarmstelselaandoeningen</i>                           |   |  |   |
| Diarree<br>Misselijkheid                                     | Braken<br>Dyspepsie<br>Droge mond   | Slikstoornis<br>Gastrointestinale bloedingen <sup>11</sup>             | Oesophageale pijn   |
| <i>Lever- en galaandoeningen</i>                             |   |  |   |
|  |   |  | Idiosyncratische hepatitis  |
| <i>Huid- en onderhuidaandoeningen</i>                        |   |  |   |
|  | Huiduitslag <sup>12</sup><br>Urticaria<br>Pruritus Hyperhidrosis                                      | Alopecia<br>Verhoogde gevoeligheid voor blauwe plekken<br>Koud zweet   | Angioedeem<br>Ecchymosis<br>Lichtgevoeligheidsreactie<br>Purpura<br>Erythema multiforme<br>Stevens-Johnson syndroom<br>Toxische epidermale necrolyse (syndroom van Lyell) |
| <i>Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen</i>        |   |  |   |
|  | Artralgie   | Spiertrekkingen  | Myalgie   |
| <i>Nier- en urinewegaandoeningen</i>                         |   |  |   |
|  | Frequent urineren <sup>13</sup>   | Dysurie  | Urineretentie<br>Stoornis bij het plassen   |
| <i>Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen</i>           |   |  |   |
|  | Gynaecologische bloedingen <sup>14</sup><br>Erectiele dysfunctie<br>Ejaculatie stoornis <sup>15</sup> | Seksuele disfunctie <sup>16</sup>                                      | Galactorroe<br>Hyperprolactinemie<br>Priapisme  |
| <i>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</i> |   |  |   |
| Vermoeidheid <sup>17</sup>                                   | Zich zenuwachtig voelen<br>Koude rillingen  | Malaise<br>Zich abnormaal voelen<br>Het koud hebben<br>Het warm hebben | Slijmvlies bloedingen   |
| <i>Onderzoeken</i>   |   |  |   |
|  | Gewichtsafname  | Verhoogde transaminases<br>Verhoogd gammaglutamyl-transferase          |   |

<sup>1</sup>waaronder anorexie

<sup>2</sup>waaronder vroeg ontwaken, slapeloosheid in het begin en midden in de nacht

<sup>3</sup>waaronder verlies van libido

<sup>4</sup>waaronder nachtmerries

<sup>5</sup>waaronder anorgasmie

<sup>6</sup>waaronder voltooide suïcide, suïcidale depressie, intentie tot zelfverwonding, ideeën voor zelfverwonding, suïcidaal gedrag, suïcidale ideeën, suïcidepoging, sombere gedachten, gedrag tot zelfverwonding; deze symptomen kunnen toe te schrijven zijn aan onderliggende ziekte.

<sup>7</sup>waaronder hypersomnie, sedatie

<sup>8</sup>Gebaseerd op ECG –waarnemingen in klinische onderzoeken<sup>9</sup>waaronder opvliegers

<sup>10</sup>waaronder atelactasis, interstitiële longziekte, pneumonie

<sup>11</sup>waaronder het meest frequent tandvlesbloeding, haematemesis, bloed in de ontlasting, rectale bloeding, diarree met bloeding, melaena en maagzweerbloeding

<sup>12</sup>waaronder erytheem, exfoliatieve huiduitslag, huiduitslag door hitte, huiduitslag, erythemateuze huiduitslag, folliculaire huiduitslag, gegeneraliseerde huiduitslag, maculaire huiduitslag, maculair-papulaire huiduitslag, morbilliforme huiduitslag, papulaire huiduitslag, jeukende huiduitslag, huiduitslag met blaasjesvorming, huiduitslag met erytheem rond de navel

<sup>13</sup> waaronder pollakisurie

<sup>14</sup> waaronder cervix hemorrhagie, uteriene disfunctie, uteriene bloedingen, genitale hemorrhagie, abnormale neiging tot uterusbloeding, menorrhagie, metrorragie, polymenorrhoe, postmenopausale hemorrhagie, uterine hemorrhagie, vaginale hemorrhagie

<sup>15</sup>waaronder onvermogen tot ejaculatie, ejaculatiestoornis, premature ejaculatie, uitgestelde ejaculatie, retrograde ejaculatie

<sup>16</sup> soms aanhoudend na staken van de behandeling

<sup>17</sup>waaronder asthenie

#### c. Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

*Suïcide/suïcidale gedachten of verslechtering van de klinische toestand:* Er zijn gevallen van suïcidale ideevorming en suïcidaal gedrag gemeld tijdens de behandeling met fluoxetine of vlak na het stoppen van de behandeling (zie rubriek 4.4).

*Botbreuken:* Epidemiologische onderzoeken, voornamelijk uitgevoerd bij patiënten van 50 jaar en ouder, laten een verhoogde kans op botbreuken zien bij patiënten die SSRI's en TCA's krijgen. Het mechanisme dat tot dit risico leidt is niet bekend.

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

#### d. Pediatrische patiënten (zie rubrieken 4.4 en 5.1)

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

In klinisch onderzoek met kinderen en adolescenten werd suïcidaal gerelateerd gedrag (suïcide pogingen en suïcidale gedachten), vijandigheid (gerapporteerde bijwerkingen waren: angst, prikkelbaarheid, agressie, agitatie, activeringssyndroom), manische reacties, waaronder manie en hypomanie (bij deze

patiënten zijn geen eerdere episodes gemeld) en epistaxis vaak gemeld en vaker waargenomen bij kinderen en adolescenten behandeld met antidepressiva dan bij diegenen, behandeld met placebo.

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

In pediatrisch klinisch onderzoek was behandeling met fluoxetine ook geassocieerd met een afname in alkalische fosfatasespiegels.

Geïsoleerde gevallen van bijwerkingen die mogelijk wijzen op vertraagde seksuele rijping of seksuele disfunctie zijn ook gemeld uit pediatrische onderzoek. (zie ook rubriek 5.3)

#### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl).

### **4.9. Overdosering**

#### Symptomen

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

#### Behandeling

Bewaking van hart- en levensfuncties wordt aanbevolen, evenals algemene symptomatische en ondersteunende maatregelen. Een specifiek antidotum is niet bekend.

Van geforceerde diurese, dialyse, hemoperfusie en wisseltransfusie is weinig positief effect te verwachten. Geactiveerde kool, die met sorbitol kan worden gebruikt, kan even doeltreffend zijn als – of doeltreffender dan – braken of maagspoeling. Houd er bij de behandeling van overdosering rekening mee dat er mogelijk meerdere geneesmiddelen bij betrokken zijn. Bij patiënten die buitensporige hoeveelheden van een tricyclisch antidepressivum hebben ingenomen kan intensieve medische observatie voor langere duur noodzakelijk zijn, indien zij tevens fluoxetine gebruiken of hebben gebruikt.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1. Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische groep: Selectieve serotonine-heropnameremmers, ATC code: N06A B03.

#### Werkingsmechanisme

Fluoxetine is een selectieve remmer van de heropname van serotonine; deze functie is waarschijnlijk bepalend voor het werkingsmechanisme. Fluoxetine kent praktisch geen affiniteit tot andere receptoren zoals  $\alpha_1$ -,  $\alpha_2$ - en  $\beta$ -adrenerge, serotonerge, dopaminerge, histaminerge<sub>1</sub>, muscarinerge receptoren en GABA-receptoren.

## Klinische werkzaamheid en veiligheid

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

Dosisrespons: Onderzoeken met een vaste dosering bij patiënten met episoden van depressieve stoornis lieten een vlakke dosisresponscurve zien, wat geen verhoging van effectiviteit suggereert bij gebruik van een hogere dosis dan de aanbevolen dosering. Klinische ervaring leert echter dat sommige patiënten baat hebben bij het optitreren van de dosering.

*Obsessieve-compulsieve stoornis:* In kortetermijn onderzoeken (minder dan 24 weken) bleek fluoxetine significant effectiever dan placebo. Een dosering van 20 mg per dag leverde therapeutisch effect op, maar hogere doses (40 of 60 mg per dag) brachten hogere responscijfers teweeg. De werkzaamheid is niet in langetermijn onderzoeken (drie verlengingsfasen van kortetermijn onderzoeken en een recidive-preventieonderzoek) aangetoond.

*Boulimia nervosa:* In kortetermijn onderzoeken (minder dan 16 weken) met polikliniekpatiënten die voldeden aan de DSM-III-R-criteria voor boulimia nervosa, bleek fluoxetine in een dosering van 60 mg per dag significant effectiever voor de vermindering van eetbuien, braken en purgeergedrag dan placebo. Ten aanzien van de werkzaamheid op langere termijn kunnen echter geen conclusies worden getrokken.

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

## Pediatrische patiënten

*Episoden van depressieve stoornis:* Klinisch onderzoek is uitgevoerd bij kinderen en adolescenten ouder dan 8 jaar in vergelijking tot placebo. Prozac, bij een dosis van 20 mg, bleek significant meer effectief dan placebo in twee kortdurende pivotale onderzoeken, zoals gemeten door de afname van de Childhood Depression Rating Scale-Revised (CDRS-R) totaal scores en de Clinical Global Impression of Improvement (CGI-I) scores. In beide onderzoeken voldeden de patiënten aan de criteria voor matig tot ernstige MDD (DSM-III of DSM-IV) van 3 verschillende evaluaties door praktiserende kinderpsychiaters. Werkzaamheid in de fluoxetine onderzoeken kan afhankelijk zijn van de inclusie van een selectieve patiënten populatie (één die niet spontaan hersteld is binnen een periode van 3-5 weken en bij wie de depressie vasthoudend was ondanks aanzienlijke aandacht). Er zijn slechts beperkte gegevens beschikbaar over de veiligheid en werkzaamheid na 9 weken. In het algemeen is het bewijs voor de werkzaamheid van fluoxetine bescheiden.

Respons waarden (primaire eindpunt gedefinieerd als een 30% daling in CDRS-R score) liet een statistisch significant verschil zien in één van de twee pivotale onderzoeken (58% voor fluoxetine versus 32% voor placebo,  $p=0,013$  en 65% voor fluoxetine versus 54% voor placebo,  $p=0,093$ ). In deze beide onderzoeken waren de gemiddelde absolute veranderingen in CDRS-R van baseline tot eindpunt 20 voor fluoxetine versus 11 voor placebo,  $p=0,002$  en 22 voor fluoxetine versus 15 voor placebo,  $p<0,001$ .

*Effecten op de groei, zie rubrieken 4.4. en 4.8:*

Na 19 weken behandeling, waren pediatrie patiënten die in een klinisch onderzoek behandeld werden met fluoxetine 1,1 cm minder in lengte gegroeid ( $p=0,004$ ) en 1,1 kg minder in gewicht aangekomen ( $p=0,008$ ) dan patiënten die behandeld werden met placebo.

In een retrospectieve observationeel onderzoek (met overeenkomende controlegroep) met een gemiddelde van 1,8 jaar blootstelling aan fluoxetine, hadden kinderen behandeld met fluoxetine geen groeiverschil, gecorrigeerd voor verwachte lengtegroei, met hun overeenkomende, onbehandelde controlepatiënten (0,0 cm,  $p=0,9673$ ).

## **5.2. Farmacokinetische eigenschappen**

### Absorptie

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

### Distributie

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

### Biotransformatie

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

### Eliminatie

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

### Speciale groepen patiënten

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

Pediatrie patiënten: De gemiddelde fluoxetine concentratie bij kinderen is ongeveer 2 keer hoger dan waargenomen bij adolescenten en de gemiddelde norfluoxetine concentratie 1,5 keer hoger. Steady state plasma concentraties zijn afhankelijk van lichaamsgewicht en zijn hoger in kinderen met een laag gewicht (zie Rubriek 4.2). Zoals bij volwassenen accumuleren fluoxetine en norfluoxetine in grote mate na

meervoudig orale dosis; steady state concentraties werden bereikt binnen 3-4 weken van dagelijks doseren.

#### Leverinsufficiëntie:

In geval van leverinsufficiëntie (alcoholische cirrose) worden de halfwaardetijden van fluoxetine en norfluoxetine verlengd tot respectievelijk 7 en 12 dagen. Een lagere of minder frequente dosering moet dan worden overwogen.

#### Nierinsufficiëntie:

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

### **5.3. Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

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

#### Onderzoek bij volwassen dieren

In een reproductieonderzoek bij twee generaties ratten veroorzaakte fluoxetine geen bijwerkingen op het gebied van de paring of vruchtbaarheid van de rat, was het niet teratogeen en had het geen invloed op de groei-, ontwikkelings- of de reproductieparameters van het nageslacht. De concentraties in het voedsel leverden doses die ongeveer gelijk waren aan 1,5, 3,9 en 9,7 mg fluoxetine/kg lichaamsgewicht.

Mannetjesmuizen die gedurende 3 maanden dagelijks fluoxetine in het voedsel toegediend kregen in een dosis die ongeveer gelijk was aan 31 mg/kg, hadden een afname in gewicht van de testes en hypospermatogenese. Deze dosis lag echter hoger dan de maximaal verdraagbare dosis aangezien er duidelijke toxiciteitsverschijnselen werden gezien.

#### Juveniele dieronderzoeken

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

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

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

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1. Lijst van hulpstoffen**

microkristallijne cellulose  
saccharinenatrium  
mannitol  
sorbitol  
anijszaad smaakstof  
pepermunt smaakstof  
colloïdaal siliciumoxide  
zetmeel (gepregelatiniseerd) (mais zetmeel)  
natriumstearylumaraat  
cross-povidon.

### **6.2. Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

### **6.3. Houdbaarheid**

2 jaar.

### **6.4. Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren beneden 30 °C.

### **6.5. Aard en inhoud van de verpakking**

Doosjes met 14, 20, 28, 30, 50, 56, 70 en 100 tabletten in PVC/PE/PCTFE Aluminium doordrukstrip. Het kan voorkomen dat niet alle verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

### **6.6. Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen**

Geen bijzondere vereisten.

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

Eli Lilly Nederland B.V.  
Papendorpseweg 83  
3528 BJ Utrecht

## **8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING(EN) VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Prozac tablet, disperseerbare tablet 20 mg, is in het register ingeschreven onder RVG 19429.

**9. DATUM VAN EERSTE VERGUNNINGVERLENING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste vergunning: 16 januari 1997  
Datum van laatste hernieuwing: 01 april 2013

**10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 2, 4.4 en 4.8: 26 juni 2019

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het College ter beoordeling van geneesmiddelen, [www.cbg-meb.nl](http://www.cbg-meb.nl)