

**BIJLAGE I**

**LIJST MET NAMEN, FARMACEUTISCHE VORMEN, STERKTEN VAN DE  
GENEESMIDDELEN, TOEDIENINGSWEGEN, HOUDERS VAN DE VERGUNNING VOOR  
HET IN DE HANDEL BRENGEN IN DE LIDSTATEN**

<u>Lidstaat</u>	<u>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</u>	<u>Fantasienaam</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Toedieningsweg</u>
<b>Oostenrijk</b>	Eli Lilly Ges.m.b.H. Kölblgasse 8-10 A-1030 Wien Austria	Fluctine 20mg/5ml- orale Lösung	20mg /5ml	Drank	Oraal gebruik
<b>Oostenrijk</b>	Eli Lilly Ges.m.b.H. Kölblgasse 8-10 A-1030 Wien Austria	Fluctine 20mg-Kapseln	20 mg	Capsule, harde	Oraal gebruik
<b>België</b>	Eli Lilly Benelux S.A. rue de l'Etuve 52 Stoofstraat B-1000 Brussels Belgium	Prozac	20 mg	Capsule, harde	Oraal gebruik
<b>België</b>	Eli Lilly Benelux S.A. rue de l'Etuve 52 Stoofstraat 1000 Brussels Belgium	Prozac	20mg / 5ml	Drank	Oraal gebruik
<b>België</b>	Eli Lilly Benelux S.A. rue de l'Etuve 52 Stoofstraat 1000 Brussels Belgium	Fontex	20 mg	Capsule, harde	Oraal gebruik
<b>België</b>	Eli Lilly Benelux S.A. rue de l'Etuve 52 Stoofstraat B-1000 Brussels Belgium	Fluoxetine 'Lilly'	20 mg	Capsule, harde	Oraal gebruik
<b>Frankrijk</b>	Lilly France S.A.S. 13 rue Pagès 92158 Suresnes Cedex France	Prozac	20 mg	Capsule, harde	Oraal gebruik
<b>Frankrijk</b>	Lilly France S.A.S. 13 rue Pagès 92158 Suresnes Cedex France	Prozac	20 mg/5 ml	Drank	Oraal gebruik

<u>Lidstaat</u>	<u>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</u>	<u>Fantasiennaam</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Toedieningsweg</u>
<b>Frankrijk</b>	LICO SARL 203, Bureaux de la Colline 92213 Saint Cloud, France	Fluoxétine RPG	20 mg	Capsule, harde	Oraal gebruik
<b>Frankrijk</b>	Lilly France S.A.S 13 rue Pagès 92158 Suresnes Cedex, FRANCE	Fluoxétine Lilly	20 mg	Capsule, harde	Oraal gebruik
<b>Duitsland</b>	Lilly Deutschland GmbH Saalburgstr. 153 D-61350 Bad Homburg Germany	Fluctin Kapseln	20.mg	Capsule, harde	Oraal gebruik
<b>Duitsland</b>	Lilly Deutschland GmbH Saalburgstr. 153 D-61350 Bad Homburg Germany	Fluctin Loesung	20 mg / 5ml	Drank	Oraal gebruik
<b>Griekenland</b>	Pharmaserve-Lilly S.A.C.I 15 <sup>th</sup> KLM National Road Athens-Lamia, 145 64 Kifissia, GREECE	Ladose	20mg/5mL	Drank	Oraal gebruik
<b>Griekenland</b>	Pharmaserve-Lilly S.A.C.I 15 <sup>th</sup> KLM National Road Athens-Lamia, 145 64 Kifissia, GREECE	Ladose	20mg	Capsule, harde	Oraal gebruik
<b>Ierland</b>	Eli Lilly and Co Ltd, Kingsclere Road, Basingstoke, Hampshire RG21 6XA, United Kingdom	Prozac	20mg/5ml	Drank	Oraal gebruik
<b>Ierland</b>	Eli Lilly and Co Ltd, Kingsclere Road, Basingstoke, Hampshire RG21 6XA, United Kingdom	Prozac	20 mg	Capsule, harde	Oraal gebruik

<u>Lidstaat</u>	<u>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</u>	<u>Fantasiennaam</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Toedieningsweg</u>
<b>Italië</b>	Eli Lilly Italia S.p.A., Via Gramsci 731/733, 50019 Sesto Fiorentino (Fi), ITALY	Prozac	20mg/5mL	Drank	Oraal gebruik
<b>Italië</b>	Eli Lilly Italia S.p.A., Via Gramsci 731/733, 50019 Sesto Fiorentino (Fi), ITALY	Prozac	20mg	Capsule, harde	Oraal gebruik
<b>Luxemburg</b>	Eli Lilly Benelux S.A, Rue de l'Etuve 52 Stoofstraat, 1000 Brussels, BELGIUM	Prozac	20 mg	Capsule, harde	Oraal gebruik
<b>Luxemburg</b>	Eli Lilly Benelux S.A, Rue de l'Etuve 52 Stoofstraat, 1000 Brussels, BELGIUM	Fontex	20mg	Capsule, harde	Oraal gebruik
<b>Luxemburg</b>	Eli Lilly Benelux S.A, Rue de l'Etuve 52 Stoofstraat, 1000 Brussels, BELGIUM	Prozac	20 mg/5 ml	Drank	Oraal gebruik
<b>Portugal</b>	Lilly Portugal - Produtos Farmacêuticos, Lda. Rua Dr. António Loureiro Borges 1, Piso 1 - Arquiparque - Miraflores 1499-016 Algés - Portugal	Prozac	20 mg	Capsule, harde	Oraal gebruik
<b>Portugal</b>	Lilly Portugal - Produtos Farmacêuticos, Lda. Rua Dr. António Loureiro Borges 1, Piso 1 - Arquiparque - Miraflores 1499-016 Algés - Portugal	Prozac	20 mg/5 ml	Drank	Oraal gebruik
<b>Spanje</b>	Dista S.A., Avenida Industria 30 28108 Alcobendas – Madrid SPAIN	Prozac	20 mg/5 ml	Drank	Oraal gebruik

<u>Lidstaat</u>	<u>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</u>	<u>Fantasienaam</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Toedieningsweg</u>
<b>Spanje</b>	Dista S.A., Avenida Industria 30 28108 Alcobendas – Madrid SPAIN	Prozac	20 mg	Capsule, harde	Oraal gebruik
<b>Zweden</b>	Eli Lilly Sweden AB Gustav III:s boulevard 42, P.O. Box 721 S-16927 Solna, SWEDEN	Fontex	20mg/5ml	Drank	Oraal gebruik
<b>Nederland</b>	Eli Lilly Nederland B.V. Grootslag 1-5 3991 RA Houten The Netherlands	Prozac	20mg/5ml	Drank	Oraal gebruik
<b>Nederland</b>	Eli Lilly Nederland B.V. Grootslag 1-5 3991 RA Houten The Netherlands	Prozac	20 mg	Capsule	Oraal gebruik
<b>Groot-Brittannië</b>	Eli Lilly and Co Ltd, Kingsclere Road, Basingstoke, Hampshire RG21 6XA, ENGLAND	Prozac	20mg/5ml	Drank	Oraal gebruik
<b>Groot-Brittannië</b>	Eli Lilly and Co Ltd, Kingsclere Road, Basingstoke, Hampshire RG21 6XA, ENGLAND	Prozac	20mg	Capsule, harde	Oraal gebruik

## **BIJLAGE II**

### **WETENSCHAPPELIJKE CONCLUSIES EN REDENEN VOOR DE WIJZIGING VAN DE SAMENVATTINGEN VAN DE PRODUCTKENMERKEN, DE ETIKETTERING EN DE BIJSLUITERS, OPGESTELD DOOR HET EMEA**

## **WETENSCHAPPELIJKE CONCLUSIES**

### **ALGHEELE SAMENVATTING VAN DE WETENSCHAPPELIJKE BEOORDELING VAN PROZAC EN AANVERWANTE NAMEN (ZIE BIJLAGE I)**

Prozac is momenteel toegelaten voor de behandeling van ernstige depressieve episoden, obsessieve-compulsieve stoornis en boulimia nervosa bij volwassenen. De onderhavige verwijzing vloeit voort uit een wijzigingsaanvraag in het kader van de procedure van wederzijdse erkenning, die betrekking had op een uitbreiding van de indicatie voor Prozac naar de behandeling van ernstige depressie bij kinderen in de leeftijd van 8 tot 17 jaar.

### **ASPECTEN MET BETREKKING TOT DE WERKZAAMHEID**

De werkzaamheid van fluoxetine bij kinderen en adolescenten bij de behandeling van matige tot ernstig depressieve episoden is aangetoond in drie placebogecontroleerde kortetermijnstudies (met een duur van 8-12 weken).

Twee van deze studies (HCJE en X065) werden gesponsord door de houder van de vergunning voor het in de handel brengen en werden tijdens de wijzigingsprocedure in het kader van de wederzijdse erkenning beoordeeld. De derde studie werd gesponsord door het National Institute of Mental Health (NIMH) en betrof de behandeling van adolescenten met depressie (de Treatment of Adolescents with Depression Study – TADS).

In twee studies (HCJE en TADS) werd de aanvangsdosis van 10 mg/d na een week verhoogd tot 20 mg/d, met in één studie de mogelijkheid de dosis nog verder op te voeren tot 40 mg/d. In studie X065 was de aanvangsdosis 20 mg/d, en deze dosis kon, wanneer zij niet verdragen werd, worden verlaagd tot 20 mg elke tweede dag.

In de klinische studies met kinderen en adolescenten met matige tot ernstige depressieve episoden werd een bescheiden, maar positief effect aangetoond dat vergelijkbaar was met het effect dat bij volwassenen is waargenomen. Uit de gestratificeerde analyse naar leeftijd van kinderen en adolescenten is niet gebleken dat het effect in deze twee groepen van verschillende omvang is. Farmacokinetische gegevens wijzen erop dat bij een gelijke dosis de serumconcentratie bij kinderen tweemaal zo hoog is als bij adolescenten. Dit verschil kon grotendeels worden toegeschreven aan het verschil in gewicht.

In een van de kortetermijnstudies werden responders (in totaal 40 patiënten) opgenomen in een 32 weken durend, placebogecontroleerd onderzoek naar recidiefpreventie. Bij significant meer patiënten op placebo (tweemaal zoveel) was sprake van een terugval in vergelijking tot patiënten die fluoxetine toegediend hadden gekregen. Over de duur van het effect is echter weinig bekend.

Om te waarborgen dat de behandeling beperkt blijft tot patiënten die vergelijkbaar zijn met de patiënten onder wie het onderzoek werd uitgevoerd, is de indicatie beperkt tot patiënten die niet reageren op verscheidene psychotherapeutische behandelingen en aan wie de medicatie in combinatie met psychotherapie moet worden voorgeschreven.

De aanvangsdosis is vastgesteld op 10 mg/dag en moet worden toegediend in de vloeibare vorm van Prozac, in een dosis van 2,5 ml. Aanpassing van de dosis dient zorgvuldig te geschieden, op individuele basis, om de patiënt op een zo laag mogelijke effectieve dosis te houden. Pas na een of twee weken mag de dosis worden verhoogd naar 20 mg/dag.

### **ASPECTEN MET BETREKKING TOT DE VEILIGHEID**

Wat de niet-klinische gegevens betreft, hebben de studies in ratten en muizen diverse punten van zorg aan het licht gebracht, waaronder gevolgen voor de seksuele ontwikkeling, groei, testiculaire toxiciteit en mogelijke neurologische gedragsstoornissen op de lange termijn. De relevantie van deze gegevens voor een kind met een depressie kan niet worden vastgesteld, maar de vergunninghouder heeft zich

ertoe verbonden aanvullende studies uit te voeren om het mechanisme van deze effecten nader te onderzoeken.

Het uitvoeren van een klinische studie naar **emotioneel gedrag** brengt onder andere problemen met zich mee wat betreft het definiëren en meten van de uitkomstvariabele (emotioneel gedrag) en het samenstellen van een geschikte controlegroep. De vergunninghouder heeft het daarom op zich genomen nader te onderzoeken waardoor de effecten op specifieke emotionele gedragingen bij jonge ratten worden gekenmerkt.

De beschikbare preklinische gegevens over **groei** suggereerden dat de botvorming/groei bij jonge knaagdieren die aan fluoxetine worden blootgesteld, vertraagd wordt. Het Comité voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik (CHMP) was echter van mening dat moeilijk te beoordelen viel wat het effect was van de uitgesproken toxiciteit die werd waargenomen in de studie met de jonge knaagdieren en wat de relevantie van deze gegevens was voor kinderen en adolescenten. De evaluatie van studie HCLS, die als doel had de groei van kinderen/adolescenten die met fluoxetine behandeld waren te vergelijken met die van onbehandelde patiënten met dezelfde diagnose, bood bovendien enige geruststelling ten aanzien van de invloed van fluoxetine op de groei: fluoxetine had op deze parameter geen klinisch significante invloed.

Met betrekking tot **testiculaire toxiciteit** zijn in jonge ratten effecten waargenomen, samen met andere klinische tekenen van toxiciteit (bij een hogere dosis dan de maximaal te verdragen dosis) en bij een blootstellingsniveau dat door mensen niet langdurig verdragen zou worden. Op verzoek van het CHMP heeft de vergunninghouder er echter mee ingestemd een nieuwe studie bij ratten uit te voeren met de bedoeling het mechanisme van de testiculaire effecten bij ratten nader te onderzoeken. Aan de hand van de resultaten van deze studie zal de ontwikkeling van testiculaire afwijkingen worden getypeerd, evenals de reversibiliteit van de gevonden effecten op verschillende tijdstippen en mogelijk zullen tevens specifieke doelcellen en/of neurohormonale mechanismen kunnen worden geïdentificeerd die betrokken zijn bij de ontwikkeling van deze afwijkingen.

Ten aanzien van de **seksuele rijping** waren er in studies met dieren aanwijzingen dat er zowel in de mannelijke als in de vrouwelijke seksuele ontwikkeling een dosisgerelateerde vertraging optrad. De vergunninghouder bracht naar voren dat een door fluoxetine geïnduceerde remming van het gonadotrofine-releasing hormoon GnRH hier mogelijk een rol speelde, waardoor fluoxetine als hormoonontregelaar zou werken. Het CHMP verzocht de vergunninghouder evenwel een aanvullende studie uit te voeren met jonge ratten om de neurohormonale toestand van de hypothalamische-hypofyse-gonadale as (HPG-as) tijdens de seksuele rijping van jonge mannelijke en vrouwelijke ratten te beoordelen.

De resultaten van deze studie zouden aantonen of fluoxetine in verband kan worden gebracht met een effect op de HPG-as bij jonge ratten.

De vergunninghouder heeft ook toegezegd deel te nemen aan een toekomstige placebogecontroleerde studie, waarin de mogelijke effecten van een behandeling met fluoxetine op de seksuele rijping zal worden onderzocht.

Voorts verbond de vergunninghouder zich ertoe gebruik te maken van registers in sommige lidstaten waarmee gegevens over de effecten van fluoxetine op seksuele rijping beschikbaar zouden kunnen worden gemaakt.

Met betrekking tot **suïcidaliteit** concludeerde het CHMP dat artsen en ouders via de huidige waarschuwing in de productinformatie reeds worden geadviseerd nauwlettend in de gaten te houden of de patiënt geen suïcidaal gedrag vertoont of blijkt geeft van de neiging tot automutilatie of vijandigheid, vooral in het begin van de behandeling.

Concluderend kan gesteld worden dat er enige zorgen resteren met betrekking tot de groei, de puberale ontwikkeling, vijandigheid en suïcidaal gedrag bij kinderen en adolescenten die een behandeling met fluoxetine ondergaan. De productinformatie is echter aangescherpt met passende waarschuwingen



waarmee artsen en ouders geïnformeerd worden over de noodzaak te controleren of deze verschijnselen bij patiënten optreden.

Het CHMP is tot de conclusie gekomen dat uit de beoordeelde gegevens over fluoxetine blijkt dat dit geneesmiddel effectief is in de behandeling van kinderen en adolescenten met matige tot ernstige depressieve episoden. Naar het oordeel van het CHMP wegen de voordelen van fluoxetine voor de behandeling van depressie bij kinderen en adolescenten op tegen de risico's.

Na bestudering van alle gegevens die de vergunninghouder schriftelijk dan wel in de mondelinge toelichting heeft verschaft, heeft het CHMP de wijziging geadviseerd van de vergunningen voor het in de handel brengen waarvoor de samenvattingen van de productkenmerken, de etikettering en de bijsluiters zijn uiteengezet in bijlage III.

## **REDENEN VOOR DE WIJZIGING VAN DE SAMENVATTINGEN VAN DE PRODUCTKENMERKEN, DE ETIKETTERING EN DE BIJSLUITERS**

Overwegende dat,

- het CHMP de verwijzing heeft beoordeeld, ingediend krachtens artikel 6, lid 12, van Verordening (EG) nr. 1084/2003 van de Commissie, voor Prozac en aanverwante namen (zie bijlage I),
- het CHMP zich op het standpunt gesteld heeft dat fluoxetine effectief is bij kinderen en adolescenten in de leeftijd van 8 jaar en ouder voor de indicatie ‘matige tot ernstige depressieve episoden’, als de patiënt na 4-6 sessies niet reageert op psychotherapie; antidepressiva dienen uitsluitend in combinatie met gelijktijdige psychotherapie te worden aangeboden aan een kind dat of jongere die aan matige tot ernstige depressie lijdt,
- het CHMP zich op het standpunt gesteld heeft dat passende waarschuwingen waarmee artsen en ouders worden geïnformeerd over de noodzaak te controleren of zich bij patiënten verschijnselen voordoen die verband houden met de groei, de puberale ontwikkeling, vijandelijkheid en suïcidaal gedrag, worden aangescherpt in de productinformatie,
- de vergunninghouder zich ertoe verbonden heeft aanvullende preklinische studies uit te voeren om het mechanisme van de bij ratten waargenomen effecten op de seksuele ontwikkeling, testiculaire toxiciteit en emotioneel gedrag, nader te onderzoeken en te overleggen over eventuele vervolgmataregelen die naar aanleiding van deze studies nodig zijn,
- het CHMP zich op het standpunt gesteld heeft dat de voordelen van fluoxetine voor de behandeling van matige tot ernstige depressieve episoden bij kinderen en adolescenten in de leeftijd van 8 tot 18 jaar opwegen tegen de risico’s,

heeft het CHMP de wijziging geadviseerd van de vergunningen voor het in de handel brengen waarvoor de samenvattingen van de productkenmerken, de etikettering en de bijsluiters worden uiteengezet in bijlage III en onder de voorwaarden die worden uiteengezet in bijlage IV.

### **BIJLAGE III**

#### **SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

**N.B: Dit is de productinformatie die als bijlage bij het besluit van de Commissie inzake deze verwijzing uit hoofde van artikel 6, lid 12, voor fluoxetine bevattende geneesmiddelen gevoegd werd. Op dat moment was de tekst geldig.**

**Na het besluit van de Commissie zullen de bevoegde instanties in de lidstaten de productinformatie voorzover noodzakelijk aanpassen. Het is echter mogelijk dat deze productinformatie geen exacte weergave is van de voorliggende tekst.**

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

(Fantasienaar®)capsule 20 mg  
<[Zie Bijlage I - nationaal te implementeren]>

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke capsule bevat fluoxetine hydrochloride overeenkomend met 20 mg fluoxetine.

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Capsules.

<[nationaal te implementeren]>

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1. Therapeutische indicaties

Volwassenen:

Depressieve episoden.

Obsessieve-compulsieve stoornis.

Boulimia nervosa: (Fantasienaar®) is geïndiceerd als aanvulling op psychotherapie voor het verminderen van eetbuien en purgeergedrag.

Kinderen en adolescenten van 8 jaar en ouder:

Matige tot ernstige depressieve episoden, indien de depressie niet verbetert na 4-6 sessies psychotherapie. Antidepressieve medicatie dient aan een kind of een jong persoon gegeven worden met matige tot ernstige depressie enkel in combinatie met een gelijktijdige psychotherapie.

### 4.2. Dosering en wijze van toediening

Voor orale toediening.

#### *Depressieve episoden*

Volwassenen en ouderen: De aanbevolen dosis is 20 mg per dag. De dosering dient 3-4 weken na aanvang van de behandeling geëvalueerd en zo nodig bijgesteld te worden. 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 met antidepressiva ten minste 6 maanden te worden voortgezet om er zeker van te zijn dat zij vrij zijn van symptomen.

### *Obsessieve-compulsieve stoornis*

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

Indien binnen 10 weken geen verbetering wordt waargenomen, moet de behandeling met fluoxetine worden heroverwogen. Na het bereiken van een goede therapeutische respons kan de behandeling worden voortgezet met een op de individuele patiënt afgestemde dosering. Al ontbreken systematische onderzoeken naar het antwoord op de vraag hoe lang behandeling met fluoxetine moet worden voortgezet, de obsessieve-compulsieve stoornis (OCS) is een chronische aandoening en het is redelijk, voortzetting na 10 weken te overwegen bij patiënten die responderen. Dosisaanpassingen moeten zorgvuldig op de individuele patiënt worden afgestemd, zodat de patiënt op 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.

*Volwassenen - Alle indicaties*: De aanbevolen dosis kan worden verhoogd of verlaagd. Naar doseringen hoger dan 80 mg per dag is geen systematisch onderzoek verricht.

Fluoxetine kan als een enkele dosis per dag of verdeeld over meerdere doses worden toegediend 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.

De capsulaire en vloeibare doseringsvormen zijn bio-equivalent.

*Kinderen en adolescenten van 8 jaar en ouder (Matige tot ernstige depressieve episoden)*:

De behandeling dient gestart en gevolgd te worden onder specialistische supervisie. De aanvangsdosis is 10 mg/dag gegeven als 2,5 ml van de (Fantasiernaam®) drank. 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.

Laaggewicht kinderen:

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

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.

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

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

*Onthoudingsverschijnselen gezien na staken van (Fantasienaar®):* Abrupt staken dient vermeden te worden. Indien de behandeling met (Fantasienaar®) 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 rubriek 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik en rubriek 4.8 Bijwerkingen). 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.

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

Overgevoeligheid voor fluoxetine of voor één van de hulpstoffen.

*Monoamine-oxidaseremmers:* Er zijn gevallen van ernstige en soms fatale reacties gemeld bij patiënten bij wie een selectieve serotonine heropname remmer (SSRI) werd toegediend in combinatie met een monoamine-oxidase-remmer (MAOI) en bij patiënten bij wie medicatie met een SSRI recent is gestaakt en vervangen door medicatie met een MAOI. Een behandeling met fluoxetine kan pas worden aangevangen twee weken nadat medicatie met een irreversibele MAOI is gestaakt en de volgende dag bij staken van een reversibele MAOI-A.

In sommige gevallen werden symptomen waargenomen gelijkend op het serotoninesyndroom (dat op zijn beurt gelijkenis vertoont met het maligne neuroleptisch syndroom en als zodanig kan worden gediagnosticeerd). Bij patiënten die dergelijke reacties ondervinden kunnen cyproheptadine of dantroleen een gunstige invloed hebben. Enkele symptomen van medicinale interactie met een MAOI zijn: hyperthermie, stijfheid, myoclonus, autonome instabiliteit, soms met snelle fluctuaties van vitale functies, 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 niet-selectieve MAOI. Ook hier moeten na het beëindigen van een behandeling met fluoxetine ten minste 5 weken verstrijken voordat met een MAOI kan worden begonnen. Indien fluoxetine chronisch en/of in een hoge dosering is voorgeschreven, moet worden overwogen dit interval te verlengen.

De combinatie met een reversibele MAOI wordt afgeraden. Na beëindiging van medicatie met een reversibele MAOI (bijv. moclobemide) kan behandeling met fluoxetine de daaropvolgende dag worden aangevangen.

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

*Gebruik bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar*

In klinische studies werden suïcidaal gedrag (zelfmoordpogingen en zelfmoordgedachten) en vijandigheid (voornamelijk agressie, oppositioneel gedrag en woede) vaker waargenomen bij kinderen en adolescenten die behandeld werden met antidepressiva dan bij degenen die behandeld werden met placebo. (Fantasienaar®) dient alleen gebruikt te worden bij kinderen en adolescenten tussen 8 en 18 jaar voor de behandeling van matige tot ernstige depressie en het dient niet toegepast 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 lange-termijn 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 afgenomen lengtegroei en een afname van de gewichtstoename gezien bij kinderen en adolescenten behandeld met fluoxetine (zie rubriek 4.8). Het is niet vastgesteld of er een effect is op het bereiken van normale volwassenen lengte. Een mogelijke vertraging van de puberteit kan niet uitgesloten worden (zie rubriek 5.3 en 4.8). Groei en puberteit ontwikkeling (lengte, gewicht en TANNER stadium) dient 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.

*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.

*Convulsies:* Convulsies vormen bij het gebruik van antidepressiva een mogelijk risico. Daarom moet behandeling met fluoxetine, evenals bij andere antidepressiva het geval is, bij patiënten met een voorgeschiedenis van convulsies met omzichtigheid worden aangevallen. De behandeling moet worden gestaakt indien zich bij een patiënt convulsies ontwikkelen of indien de frequentie van convulsies toeneemt. Het gebruik van fluoxetine moet worden vermeden bij patiënten met onstabiele convulsieve stoornissen/epilepsie, en patiënten met beheersbare epilepsieklasten moeten zorgvuldig worden gecontroleerd.

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

*Lever-/nierfunctie:* Fluoxetine wordt uitgebreid gemetaboliseerd door de lever en wordt door de nieren uitgescheiden. Bij patiënten met een significante leverdysfunctie wordt een lagere dosering, bijvoorbeeld toediening om de dag, aanbevolen. Bij aan dialysebehandeling onderworpen patiënten met ernstige nierfunctiestoornissen (glomerulaire filtratie snelheid < 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.

*Hartaandoeningen:* In ECG's afgenomen bij 312 patiënten die in dubbelblinde klinische onderzoeken fluoxetine kregen toegediend, zijn geen tot hartblock leidende geleidingsafwijkingen waargenomen. De klinische ervaring bij acute hartstoornissen is echter beperkt. Daarom is omzichtigheid aan te raden.

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

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

*Suicide/suïcidale ideeën:* Depressie wordt geassocieerd met een verhoogd risico op suïcidale gedachten, zelfverwonding en suïcide (suïcide gerelateerde gebeurtenissen). Dit risico blijft bestaan tot een significante remissie optreedt. Zoals bij alle antidepressiva het geval is, treden tijdens de eerste behandelweken of langer vaak geen verbeteringen op. Daarom moeten patiënten tijdens deze periode

nauwgezet worden gecontroleerd. Algemene klinische ervaring in alle vormen van depressietherapie leert dat het suïciderisico in de eerste herstelfasen kan toenemen.

Andere psychiatrische condities waarvoor (Fantasiernaam®) wordt voorgeschreven kunnen ook geassocieerd worden met een toegenomen risico op suïcidaal gedrag. Bovendien kunnen deze condities comorbide zijn met een depressieve periode. Dezelfde voorzorgsmaatregelen die in acht worden genomen bij de behandeling van patiënten met ernstige depressieve stoornis moeten daarom in acht worden genomen bij de behandeling van patiënten met andere psychiatrische aandoeningen.

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

Bovendien bestaat er een mogelijkheid van toegenomen risico op aan suïcide gerelateerd gedrag bij jongvolwassenen.

Patiënten (en zorgverleners van patiënten) moeten op de hoogte worden gebracht van de noodzaak om te letten op het ontstaan van suïcidale ideeën/suïcidaal gedrag of gedachten van zelfverwonding en van de noodzaak om onmiddellijk medisch advies in te winnen als deze symptomen zich voordoen.

*Acathisie/psychomotorische rusteloosheid:* Het gebruik van fluoxetine is geassocieerd met de ontwikkeling van acathisie, een aandoening die gekenmerkt wordt door een innerlijk gevoel van rusteloosheid en psychomotorische agitatie zoals niet kunnen stilzitten of stilstaan, gewoonlijk vergezeld van een subjectieve onrust. 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.

*Ontwenningsverschijnselen gezien bij het staken van de SSRI behandeling:*

Ontwenningsverschijnselen als de behandeling wordt gestaakt komen vaak voor, met name als het staken plotseling gebeurt (zie rubriek 4.8 Bijwerkingen). 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 ontwenningsverschijnselen 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 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 zelfbeperkend en verdwijnen meestal binnen 2 weken, hoewel ze bij sommige mensen langer kunnen duren (2-3 maanden of langer). Daarom wordt geadviseerd om (Fantasiernaam®) 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 “Ontwenningsverschijnselen gezien bij staken van de behandeling met (Fantasiernaam®)”, rubriek 4.2 Dosering en wijze van toediening).

*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.



*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.

*Sint-Janskruid:* Bij gelijktijdig gebruik van selectieve serotonine heropname remmers en Sint-Janskruid (*Hypericum perforatum*) bevattende kruidenpreparaten kan een toename van de serotonerge werkingen – zoals serotoninesyndroom – optreden.

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.

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

Interactie studies zijn enkel uitgevoerd bij volwassenen.

*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 “Farmacokinetische eigenschappen”).

*Monoamine-oxidaseremmers:* (zie ‘Contra-indicaties’)

Niet-aanbevolen combinaties:

MAOI-A (zie rubriek 4.3)

Combinaties die bij gebruik voorzorgen vereisen:

MAOI-B (selegeline): risico van serotoninesyndroom. Klinische bewaking wordt aanbevolen.

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

*Serotonerge geneesmiddelen:* Gelijktijdige toediening met serotonerge geneesmiddelen (bijv. tramadol, triptanen) kan bijdragen aan het risico van serotoninesyndroom. Het gebruik met triptanen brengt bovendien de risico's van coronaire vasoconstrictie en hypertensie met zich mee.

*Lithium en tryptofaan:* Er zijn meldingen geweest van serotoninesyndroom bij het gelijktijdig gebruik van SSRI's met lithium of tryptofaan. Daarom moet men bij het gelijktijdig gebruik van fluoxetine met deze middelen met omzichtigheid te werk gaan. Bij gebruik van fluoxetine in combinatie met lithium moet de klinische bewaking intenser en van een hogere frequentie zijn.

*CYP2D6 iso-enzym:* Omdat het metabolisme van fluoxetine (evenals tricyclische antidepressiva en andere selectieve serotonine-antidepressiva) verband houdt met het hepatisch cytochroom CYP2D6 iso-enzymstelsel, kan gelijktijdige behandeling met geneesmiddelen die ook door dit enzymstelsel worden gemetaboliseerd interacties tussen de middelen als gevolg hebben. Men dient gelijktijdige behandeling met geneesmiddelen die vooral door dit iso-enzym worden gemetaboliseerd, en die een smalle therapeutische index hebben (zoals flecaïnide, encaïnide, carbamazepine en tricyclische antidepressiva), te initiëren of bij te stellen op de lage kant van hun doseringsbereik. Deze aanwijzing gaat ook op indien tijdens de voorafgaande 5 weken fluoxetine is gebruikt.

*Orale anticoagulantia:* Gemeld is dat verandering van antistollingseffecten (laboratoriumwaarden en/of klinische tekenen en symptomen), zelden, zonder consequent patroon maar wel met inbegrip van verhevigde bloeding, optreedt wanneer fluoxetine gelijktijdig met orale anticoagulantia wordt toegediend. Patiënten die met warfarine worden behandeld moeten nauwgezet op stollingseffecten worden bewaakt wanneer behandeling met fluoxetine wordt aangevangen of gestaakt. (zie ‘Voorzorgsmaatregelen’, *Hemorragie*).

*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.

*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.

*Sint-Janskruid:* Evenals bij andere SSRI's het geval is, kunnen farmacodynamische interacties tussen fluoxetine en het plantaardige geneesmiddel Sint-Janskruid (*Hypericum perforatum*) optreden. Deze interacties kunnen leiden tot een toename van ongewenste bijwerkingen.

#### **4.6. Zwangerschap en borstvoeding**

*Zwangerschap:* Onderzoekgegevens van een groot aantal aan fluoxetine blootgestelde zwangerschappen leveren geen aanwijzingen op van teratogene effecten van fluoxetine. Fluoxetine kan tijdens de zwangerschap worden gebruikt. Hierbij moet echter wel voorzichtigheid worden betracht, vooral tijdens de laatste zwangerschapsfasen en direct voor aanvang van de weeën, aangezien de volgende 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 ontwenningssyndroom. Het tijdstip en de duur van deze symptomen kunnen verband houden met de lange halfwaardetijd van fluoxetine (4-6 dagen) en van de werkzame metaboliet norfluoxetine (4-16 dagen).

*Borstvoeding:* Gebleken is dat fluoxetine en diens metaboliet 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.

#### **4.7. Beïnvloeding van de rijvaardigheid en van 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 vaardigheden. Patiënten moet worden geadviseerd, het autorijden of het bedienen van gevaarlijke apparaten te vermijden, totdat zij een redelijke mate van zekerheid hebben dat capaciteiten daartoe niet worden beïnvloed.

#### **4.8. Bijwerkingen**

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.

Evenals bij andere SSRI's zijn de volgende bijwerkingen waargenomen:

*Het gehele lichaam:* Overgevoeligheid (bijv. pruritus, huiduitslag, urticaria, anafylactoïde reacties, vasculitis, serumziekte-achtige reacties, angio-oedeem) (zie ‘Contra-indicaties’ en ‘Waarschuwingen’), koude rillingen, serotoninesyndroom, fotosensitiviteit en, zeer zelden, toxische epidermale necrolyse (syndroom van Lyell).

*Spijverteringsstelsel:* Gastro-intestinale stoornissen (bijv. diarree, misselijkheid, braken, dyspepsie, dysfagie, veranderde smaaksensatie), droge mond. Zelden zijn abnormale uitslagen van leverfunctieonderzoeken gerapporteerd. Zeer zelden: gevallen van idiosyncratische hepatitis.

*Zenuwstelsel:* Hoofdpijn, slaapstoornissen (bijv. abnormale dromen, insomnie), duizeligheid, anorexia, vermoeidheid (bijv. slaperigheid, doezeligheid), euforie, kortstondige abnormale bewegingen (bijv. zenuwtrekken, ataxie, tremor, myoclonus), convulsies en zelden psychomotorische rusteloosheid/acathisie (zie rubriek 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik). Hallucinaties, manische reacties, verwardheid, agitatie, angst en verwante symptomen (bijv. nervositeit), verminderd concentratie- en denkvermogen (bijv. depersonalisatie), paniekaanvallen, suïcidale gedachten en gedrag (deze symptomen kunnen door de onderliggende aandoening worden veroorzaakt) en, zeer zelden, serotoninesyndroom.

*Urogenitale stelsel:* Urineretentie, hoge mictiefrequentie.

*Stoornissen van de voortplantingsorganen:* Seksuele dysfunctie (vertraagde of uitblijvende ejaculatie, anorgasmie), priapisme, galactorroe.

*Diverse stoornissen:* Alopecia, geeuwen, abnormale visus (bijv. vertroebelde visus, mydriasis), zweten, vasodilatatie, artralgie, myalgie, orthostatische hypotensie, ecchymose. Andere hemorragische verschijnselen (bijv. gynaecologische bloedingen, gastro-intestinale bloedingen en andere cutane of mucosale bloedingen) zijn zelden gemeld (zie 'Voorzorgsmaatregelen', *Hemorragie*).

*Hyponatriëmie:* Hyponatriëmie (met inbegrip van serumnatriumgehalten lager dan 110 mmol/l) is zelden gerapporteerd en bleek na beëindiging van de fluoxetinemedicatie reversibel te zijn. Sommige van deze gevallen waren mogelijk het gevolg van ongepaste afscheiding van het antidiuretische hormoon. Het merendeel van de rapporten had betrekking op oudere patiënten en patiënten die diuretica gebruikten of anderszins een volumevermindering hadden.

*Ademhalingsstelsel:* Faryngitis, dyspneu. Pulmonale reacties (waaronder ontstekingsprocessen van uiteenlopende histopathologie en/of fibrose) zijn zelden gerapporteerd. Dyspneu is mogelijk het enige voorafgaande symptoom.

*Ontwenningsverschijnselen gezien na staken van de behandeling met fluoxetine:* Staken van fluoxetine leidt vaak tot ontwenningsverschijnselen. 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 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik). Daarom wordt geadviseerd om als behandeling met fluoxetine niet meer nodig is deze geleidelijk af te bouwen door geleidelijke verlaging van de dosis (zie rubriek 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik).

*Kinderen en adolescenten (zie rubriek 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik):*

In klinisch onderzoek met kinderen en adolescenten werd suïcidaal gerelateerd gedrag (suïcide pogingen en suïcidale gedachten) en vijandigheid vaker waargenomen bij behandeling met antidepressiva dan bij behandeling met placebo.

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

In paediatrisch klinisch onderzoek werden manische reacties, waaronder manie en hypomanie, vaak gerapporteerd (2,6% van de fluoxetine behandelde patiënten vs. 0% placebo-gecontroleerd), welke in de meeste gevallen leidde tot staken van de behandeling. Deze patiënten hadden van tevoren geen episodes van manie of hypomanie gehad.

Na 19 weken behandeling, waren paediatrische kinderen die 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. Geïsoleerde gevallen van groeiachterstand zijn ook gemeld na klinisch gebruik.

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

In paediatrisch onderzoek is fluoxetine geassocieerd met een afname in alkaline fosfaat spiegels.

#### **4.9. Overdosering**

Gevalen van overdosering van uitsluitend fluoxetine hebben doorgaans een mild verloop. Bij overdosering zijn onder meer de volgende symptomen waargenomen: misselijkheid, braken, convulsies, cardiovasculaire dysfunctie uiteenlopend van asymptomatische aritmieën tot hartstilstand, pulmonale dysfunctie 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. Bewaking van hart- en levensfuncties wordt aanbevolen, evenals algemene symptomatische en ondersteunende maatregelen. Een specifiek antidotum is niet bekend.

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

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1. Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische groep: Selectieve serotonine heropname remmers, ATC code: N06A B03

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 $\epsilon_1$ , muscarinerge receptoren en GABA-receptoren.

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

Dosis respons: Studies met een vaste dosering bij patiënten met ernstige depressie liet een vlakke dosis responscurve zien wat geen verhoging van effectiviteit suggereert bij gebruik van een hogere dosis dan de aanbevolen dosering. Het is echter klinische ervaring dat sommige patiënten baat hebben bij het optitreren van de dosering.

Obsessieve-compulsieve stoornis: In korte-termijnonderzoeken (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 lange-termijnonderzoeken (drie verlengingsfasen van korte-termijnonderzoeken en een recidive-preventieonderzoek) aangetoond.

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

Er zijn twee placebo-gecontroleerde 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 anti-conceptiemiddelen gebruikten, werden niet toegelaten. In het eerste onderzoek, waarin gedurende 6 cycli continu 20 mg per dag werd gedoseerd, werd verbetering waargenomen met betrekking tot de primaire werkzaamheidsparameter (geïrriteerdheid, angst en dysforie). In het tweede onderzoek, met intermitterende dosering in de luteale fase (20 mg per dag gedurende 14 dagen) gedurende 3 cycli, werd verbetering waargenomen met betrekking tot de primaire werkzaamheidsparameter (Daily Record of Severity of Problems score). Uit deze onderzoeken kunnen echter ten aanzien van de werkzaamheid en de behandelingsduur geen definitieve conclusies worden getrokken.

**Ernstige depressieve episoden (kinderen en adolescenten):** Klinisch onderzoek is uitgevoerd bij kinderen en adolescenten ouder dan 8 jaar in vergelijking tot placebo. (Fantasienaam®), bij een dosis van 20 mg, bleek significant meer effectief dan placebo in twee kortdurende pivotale studies, zoals gemeten door de afname van de Childhood Depression Rating Scale-Revised (CDRS-R) totaal scores en de Clinical Global Impression of Improvement (CGI-I) scores. In beide studies voldeden de patiënten aan de criteria voor matig tot ernstige MDD (DSM-III of DSM-IV) van 3 verschillende evaluaties door praktiserende kinderpsychiaters. Werkzaamheid in de fluoxetine studies 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 slecht 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 studies (58% voor fluoxetine versus 32% voor placebo,  $p=0,013$  en 65% voor fluoxetine versus 54% voor placebo,  $p=0,093$ ). In deze beide studies waren de gemiddelde absolute veranderingen in CDRS-R van baseline tot eindpunt 20 voor fluoxetine versus 11 voor placebo,  $p=0,002$  en 22 voor fluoxetine versus 15 voor placebo,  $p<0,001$ .

## 5.2. Farmacokinetische gegevens

### *Absorptie*

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

### *Distributie*

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

### *Metabolisme*

Fluoxetine heeft een niet-lineair farmacokinetisch profiel met 'first pass' effect in de lever. 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.

### *Risicogroepen*

- **Ouderen:**  
Bij gezonde ouderen worden de kinetische parameters niet veranderd in vergelijking met jongere patiënten.
- **Kinderen en adolescenten:** 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 laaggewicht kinderen (zie rubriek 4.2 Dosering en wijze van toediening). 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 statische plateau van plasmaconcentraties worden waargenomen.

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

*In-vitro*-onderzoeken en onderzoeken met proefdieren verschaffen geen aanwijzingen van carcinogeniteit, mutageniteit of verslechtering van de vruchtbaarheid.

In een juvenile toxicologische studie in CD ratten resulteerde toediening van 30 mg/kg/dag van fluoxetine hydrochloride op postnatale dagen 21 tot 90 tot irreversibele testiculaire degeneratie en necrose, epididymale epitheliale vacuolatie, onvolwassenheid en inactiviteit van de vrouwelijke reproductie gang 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 bij de controle groep en skeletspier degeneratie, necrosis 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 paediatrische patiënten. Bij 3 mg/kg/dag plasma spiegels bereikt bij dieren werden waarden gevonden van ca. 0,04 tot 0,5 keer (fluoxetine) en 0,3 tot 2,1 keer (norfluoxetine) de waarden normaal gesproken gezien bij paediatrische patiënten.

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

Een andere studie in juvenile 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**

Maïszetmeel  
Dimeticon.

*Capsulewand:*

Patentblauw V (E131)  
Geel ijzeroxide (E172)  
Titaandioxide  
Gelatine

*Eetbare inkt bestanddelen:*

*Formulering 1:*

Shellac  
Propyleenglycol  
Ammoniumhydroxide  
Zwart ijzeroxide E172

*Formulering 2:*

Shellac  
Soja Lecithine  
Antifoam DC 1510  
Zwart ijzeroxide E172

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

Niet van toepassing.

### **6.3. Houdbaarheid**

Capsule: 3 jaar.

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

Niet bewaren boven 25 °C.

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

<[nationaal te implementeren]>

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**

<[Zie Bijlage I - nationaal te implementeren]>

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

<[nationaal te implementeren]>

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

<[nationaal te implementeren]>

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

<[nationaal te implementeren]>



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

(Fantasienaam®) drank, drank 20mg/5ml  
<[Zie Bijlage I - nationaal te implementeren]>

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

Elke 5 ml drank bevat fluoxetine hydrochloride overeenkomend met 20 mg fluoxetine.

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## **3. FARMACEUTISCHE VORM**

Drank  
<[nationaal te implementeren]>

## **4. KLINISCHE GEGEVENS**

### **4.1. Therapeutische indicaties**

Volwassenen:

Depressieve episoden.

Obsessieve-compulsieve stoornis.

Boulimia nervosa: (Fantasienaam®) is geïndiceerd als aanvulling op psychotherapie voor het verminderen van eetbuien en purgeergedrag.

Kinderen en adolescenten van 8 jaar en ouder:

Matige tot ernstige depressieve episoden, indien de depressie niet verbetert na 4-6 sessies psychotherapie. Antidepressieve medicatie dient aan een kind of een jong persoon gegeven worden met matige tot ernstige depressie enkel in combinatie met een gelijktijdige psychotherapie.

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

Voor orale toediening.

#### *Depressieve episoden*

Volwassenen en ouderen: De aanbevolen dosis is 20 mg per dag. De dosering dient 3-4 weken na aanvang van de behandeling geëvalueerd en zo nodig bijgesteld te worden. 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 met antidepressiva ten minste 6 maanden te worden voortgezet om er zeker van te zijn dat zij vrij zijn van symptomen.

### *Obsessieve-compulsieve stoornis*

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

Indien binnen 10 weken geen verbetering wordt waargenomen, moet de behandeling met fluoxetine worden heroverwogen. Na het bereiken van een goede therapeutische respons kan de behandeling worden voortgezet met een op de individuele patiënt afgestemde dosering. Al ontbreken systematische onderzoeken naar het antwoord op de vraag hoe lang behandeling met fluoxetine moet worden voortgezet, de obsessieve-compulsieve stoornis (OCS) is een chronische aandoening en het is redelijk, voortzetting na 10 weken te overwegen bij patiënten die responderen. Dosisaanpassingen moeten zorgvuldig op de individuele patiënt worden afgestemd, zodat de patiënt op 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.

*Volwassenen - Alle indicaties*: De aanbevolen dosis kan worden verhoogd of verlaagd. Naar doseringen hoger dan 80 mg per dag is geen systematisch onderzoek verricht.

Fluoxetine kan als een enkele dosis per dag of verdeeld over meerdere doses worden toegediend 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.

De capsulaire en vloeibare doseringsvormen zijn bio-equivalent.

#### *Kinderen en adolescenten van 8 jaar en ouder (Matige tot ernstige depressieve episoden):*

De behandeling dient gestart en gevolgd te worden onder specialistische supervisie. De aanvangsdosis is 10 mg/dag gegeven als 2,5 ml van de (Fantasiernaam®) drank. 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.

#### *Laaggewicht kinderen:*

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

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.

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

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

*Onthoudingsverschijnselen gezien na staken van (Fantasienaar®):* Abrupt staken dient vermeden te worden. Indien de behandeling met (Fantasienaar®) 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 rubriek 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik en rubriek 4.8 Bijwerkingen). 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.

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

Overgevoeligheid voor fluoxetine of voor één van de hulpstoffen.

*Monoamine-oxidaseremmers:* Er zijn gevallen van ernstige en soms fatale reacties gemeld bij patiënten bij wie een selectieve serotonine heropname remmer (SSRI) werd toegediend in combinatie met een monoamine-oxidase-remmer (MAOI) en bij patiënten bij wie medicatie met een SSRI recent is gestaakt en vervangen door medicatie met een MAOI. Een behandeling met fluoxetine kan pas worden aangevangen twee weken nadat medicatie met een irreversibele MAOI is gestaakt en de volgende dag bij staken van een reversibele MAOI-A.

In sommige gevallen werden symptomen waargenomen gelijkend op het serotoninesyndroom (dat op zijn beurt gelijkenis vertoont met het maligne neuroleptisch syndroom en als zodanig kan worden gediagnosticeerd). Bij patiënten die dergelijke reacties ondervinden kunnen cyproheptadine of dantroleen een gunstige invloed hebben. Enkele symptomen van medicinale interactie met een MAOI zijn: hyperthermie, stijfheid, myoclonus, autonome instabiliteit, soms met snelle fluctuaties van vitale functies, 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 niet-selectieve MAOI. Ook hier moeten na het beëindigen van een behandeling met fluoxetine ten minste 5 weken verstrijken voordat met een MAOI kan worden begonnen. Indien fluoxetine chronisch en/of in een hoge dosering is voorgeschreven, moet worden overwogen dit interval te verlengen.

De combinatie met een reversibele MAOI wordt afgeraden. Na beëindiging van medicatie met een reversibele MAOI (bijv. moclobemide) kan behandeling met fluoxetine de daaropvolgende dag worden aangevangen.

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

*Gebruik bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar*

In klinische studies werden suïcidaal gedrag (zelfmoordpogingen en zelfmoordgedachten) en vijandigheid (voornamelijk agressie, oppositioneel gedrag en woede) vaker waargenomen bij kinderen en adolescenten die behandeld werden met antidepressiva dan bij degenen die behandeld werden met placebo. (Fantasienaar®) dient alleen gebruikt te worden bij kinderen en adolescenten tussen 8 en 18 jaar voor de behandeling van matige tot ernstige depressie en het dient niet toegepast 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 lange-termijn 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 afgenomen lengtegroei en een afname van de gewichtstoename gezien bij kinderen en adolescenten behandeld met fluoxetine (zie rubriek 4.8). Het is niet vastgesteld of er een effect is op het bereiken van normale volwassenen lengte. Een mogelijke vertraging van de puberteit kan niet uitgesloten worden (zie rubriek 5.3 en 4.8). Groei en puberteit ontwikkeling (lengte, gewicht en TANNER stadium) dient 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.

*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.

*Convulsies:* Convulsies vormen bij het gebruik van antidepressiva een mogelijk risico. Daarom moet behandeling met fluoxetine, evenals bij andere antidepressiva het geval is, bij patiënten met een voorgeschiedenis van convulsies met omzichtigheid worden aangevallen. De behandeling moet worden gestaakt indien zich bij een patiënt convulsies ontwikkelen of indien de frequentie van convulsies toeneemt. Het gebruik van fluoxetine moet worden vermeden bij patiënten met onstabiele convulsieve stoornissen/epilepsie, en patiënten met beheersbare epilepsieklasten moeten zorgvuldig worden gecontroleerd.

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

*Lever-/nierfunctie:* Fluoxetine wordt uitgebreid gemetaboliseerd door de lever en wordt door de nieren uitgescheiden. Bij patiënten met een significante leverdysfunctie wordt een lagere dosering, bijvoorbeeld toediening om de dag, aanbevolen. Bij aan dialysebehandeling onderworpen patiënten met ernstige nierfunctiestoornissen (glomerulaire filtratie snelheid < 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.

*Hartaandoeningen:* In ECG's afgenomen bij 312 patiënten die in dubbelblinde klinische onderzoeken fluoxetine kregen toegediend, zijn geen tot hartblock leidende geleidingsafwijkingen waargenomen. De klinische ervaring bij acute hartstoornissen is echter beperkt. Daarom is omzichtigheid aan te raden.

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

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

*Suicide/suïcidale ideeën:* Depressie wordt geassocieerd met een verhoogd risico op suïcidale gedachten, zelfverwonding en suïcide (suïcide gerelateerde gebeurtenissen). Dit risico blijft bestaan tot een significante remissie optreedt. Zoals bij alle antidepressiva het geval is, treden tijdens de eerste behandelweken of langer vaak geen verbeteringen op. Daarom moeten patiënten tijdens deze periode

nauwgezet worden gecontroleerd. Algemene klinische ervaring in alle vormen van depressietherapie leert dat het suïciderisico in de eerste herstelfasen kan toenemen.

Andere psychiatrische condities waarvoor (Fantasiernaam®) wordt voorgeschreven kunnen ook geassocieerd worden met een toegenomen risico op suïcidaal gedrag. Bovendien kunnen deze condities comorbide zijn met een depressieve stoornis. Dezelfde voorzorgsmaatregelen die in acht worden genomen bij de behandeling van patiënten met ernstige depressieve stoornis moeten daarom in acht worden genomen bij de behandeling van patiënten met andere psychiatrische aandoeningen.

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

Bovendien bestaat er een mogelijkheid van toegenomen risico op aan suïcide gerelateerd gedrag bij jongvolwassenen.

Patiënten (en zorgverleners van patiënten) moeten op de hoogte worden gebracht van de noodzaak om te letten op het ontstaan van suïcidale ideeën/suïcidaal gedrag of gedachten van zelfverwonding en van de noodzaak om onmiddellijk medisch advies in te winnen als deze symptomen zich voordoen.

*Acathisie/psychomotorische rusteloosheid:* Het gebruik van fluoxetine is geassocieerd met de ontwikkeling van acathisie, een aandoening die gekenmerkt wordt door een innerlijk gevoel van rusteloosheid en psychomotorische agitatie zoals niet kunnen stilzitten of stilstaan, gewoonlijk vergezeld van een subjectieve onrust. 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.

*Ontwenningsverschijnselen gezien bij het staken van de SSRI behandeling:*

Ontwenningsverschijnselen als de behandeling wordt gestaakt komen vaak voor, met name als het staken plotseling gebeurt (zie rubriek 4.8 Bijwerkingen). 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 ontwenningsverschijnselen 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 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 zelfbeperkend en verdwijnen meestal binnen 2 weken, hoewel ze bij sommige mensen langer kunnen duren (2-3 maanden of langer). Daarom wordt geadviseerd om (Fantasiernaam®) 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 “Ontwenningsverschijnselen gezien bij staken van de behandeling met (Fantasiernaam®)”, rubriek 4.2 Dosering en wijze van toediening).

*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.

*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.

*Sint-Janskruid:* Bij gelijktijdig gebruik van selectieve serotonine heropname remmers en Sint-Janskruid (*Hypericum perforatum*) bevattende kruidenpreparaten kan een toename van de serotonerge werkingen – zoals serotoninesyndroom – optreden.

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.

(Fantasienaam®) drank bevat sucrose: Patiënten met zeldzame erfelijke problemen van fructose intolerantie, glucosegalactose malabsorptie of sucrose-isomaltase insufficiëntie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

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

Interactie studies zijn enkel uitgevoerd bij volwassenen.

*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 “Farmacokinetische eigenschappen”).

*Monoamine-oxidaseremmers:* (zie ‘Contra-indicaties’)

Niet-aanbevolen combinaties:

MAOI-A (zie rubriek 4.3)

Combinaties die bij gebruik voorzorgen vereisen:

MAOI-B (selegiline): risico van serotoninesyndroom. Klinische bewaking wordt aanbevolen.

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

*Serotonerge geneesmiddelen:* Gelijktijdige toediening met serotonerge geneesmiddelen (bijv. tramadol, triptanen) kan bijdragen aan het risico van serotoninesyndroom. Het gebruik met triptanen brengt bovendien de risico’s van coronaire vasoconstrictie en hypertensie met zich mee.

*Lithium en tryptofaan:* Er zijn meldingen geweest van serotoninesyndroom bij het gelijktijdig gebruik van SSRI’s met lithium of tryptofaan. Daarom moet men bij het gelijktijdig gebruik van fluoxetine met deze middelen met omzichtigheid te werk gaan. Bij gebruik van fluoxetine in combinatie met lithium moet de klinische bewaking intenser en van een hogere frequentie zijn.

*CYP2D6 iso-enzym:* Omdat het metabolisme van fluoxetine (evenals tricyclische antidepressiva en andere selectieve serotonine-antidepressiva) verband houdt met het hepatisch cytochroom CYP2D6 iso-enzymstelsel, kan gelijktijdige behandeling met geneesmiddelen die ook door dit enzymstelsel worden gemetaboliseerd interacties tussen de middelen als gevolg hebben. Men dient gelijktijdige

behandeling met geneesmiddelen die vooral door dit iso-enzym worden gemetaboliseerd, en die een smalle therapeutische index hebben (zoals flecaïnide, encaïnide, carbamazepine en tricyclische antidepressiva), te initiëren of bij te stellen op de lage kant van hun doseringsbereik. Deze aanwijzing gaat ook op indien tijdens de voorafgaande 5 weken fluoxetine is gebruikt.

*Orale anticoagulantia:* Gemeld is dat verandering van antistollingseffecten (laboratoriumwaarden en/of klinische tekenen en symptomen), zelden, zonder consequent patroon maar wel met inbegrip van verhevigde bloeding, optreedt wanneer fluoxetine gelijktijdig met orale anticoagulantia wordt toegediend. Patiënten die met warfarine worden behandeld moeten nauwgezet op stollingseffecten worden bewaakt wanneer behandeling met fluoxetine wordt aangevangen of gestaakt. (zie 'Voorzorgsmaatregelen', *Hemorragie*).

*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.

*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.

*Sint-Janskruid:* Evenals bij andere SSRI's het geval is, kunnen farmacodynamische interacties tussen fluoxetine en het plantaardige geneesmiddel Sint-Janskruid (*Hypericum perforatum*) optreden. Deze interacties kunnen leiden tot een toename van ongewenste bijwerkingen.

#### **4.6. Zwangerschap en borstvoeding**

*Zwangerschap:* Onderzoekgegevens van een groot aantal aan fluoxetine blootgestelde zwangerschappen leveren geen aanwijzingen op van teratogene effecten van fluoxetine. Fluoxetine kan tijdens de zwangerschap worden gebruikt. Hierbij moet echter wel voorzichtigheid worden betracht, vooral tijdens de laatste zwangerschapsfasen en direct voor aanvang van de weeën, aangezien de volgende 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 ontwenningssyndroom. Het tijdstip en de duur van deze symptomen kunnen verband houden met de lange halfwaardetijd van fluoxetine (4-6 dagen) en van de werkzame metabooliet norfluoxetine (4-16 dagen).

*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.

#### **4.7. Beïnvloeding van de rijvaardigheid en van 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 vaardigheden. Patiënten moet worden geadviseerd, het autorijden of het bedienen van gevaarlijke apparaten te vermijden, totdat zij een redelijke mate van zekerheid hebben dat capaciteiten daartoe niet worden beïnvloed.

#### **4.8 Bijwerkingen**

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.

Evenals bij andere SSRI's zijn de volgende bijwerkingen waargenomen:

*Het gehele lichaam:* Overgevoeligheid (bijv. pruritus, huiduitslag, urticaria, anafylactoïde reacties, vasculitis, serumziekte-achtige reacties, angio-oedeem) (zie ‘Contra-indicaties’ en ‘Waarschuwingen’), koude rillingen, serotoninesyndroom, fotosensitiviteit en, zeer zelden, toxische epidermale necrolyse (syndroom van Lyell).

*Spijverteringsstelsel:* Gastro-intestinale stoornissen (bijv. diarree, misselijkheid, braken, dyspepsie, dysfagie, veranderde smaaksensatie), droge mond. Zelden zijn abnormale uitslagen van leverfunctieonderzoeken gerapporteerd. Zeer zelden: gevallen van idiosyncratische hepatitis.

*Zenuwstelsel:* Hoofdpijn, slaapstoornissen (bijv. abnormale dromen, insomnie), duizeligheid, anorexia, vermoeidheid (bijv. slaperigheid, doezeligheid), euforie, kortstondige abnormale bewegingen (bijv. zenuwtrekken, ataxie, tremor, myoclonus), convulsies en zelden psychomotorische rusteloosheid/acathisie (zie rubriek 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik). Hallucinaties, manische reacties, verwardheid, agitatie, angst en verwante symptomen (bijv. nervositeit), verminderd concentratie- en denkvermogen (bijv. depersonalisatie), paniekaanvallen, suïcidale gedachten en gedrag (deze symptomen kunnen door de onderliggende aandoening worden veroorzaakt) en, zeer zelden, serotoninesyndroom.

*Urogenitale stelsel:* Urineretentie, hoge mictiefrequentie.

*Stoornissen van de voortplantingsorganen:* Seksuele dysfunctie (vertraagde of uitblijvende ejaculatie, anorgasmie), priapisme, galactorroe.

*Diverse stoornissen:* Alopecia, geeuwen, abnormale visus (bijv. vertroebelde visus, mydriasis), zweten, vasodilatatie, artralgie, myalgie, orthostatische hypotensie, ecchymose. Andere hemorrhagische verschijnselen (bijv. gynaecologische bloedingen, gastro-intestinale bloedingen en andere cutane of mucosale bloedingen) zijn zelden gemeld (zie ‘Voorzorgsmaatregelen’, *Hemorragie*).

*Hyponatriëmie:* Hyponatriëmie (met inbegrip van serumnatriumgehalten lager dan 110 mmol/l) is zelden gerapporteerd en bleek na beëindiging van de fluoxetinemedicatie reversibel te zijn. Sommige van deze gevallen waren mogelijk het gevolg van ongepaste afscheiding van het antidiuretische hormoon. Het merendeel van de rapporten had betrekking op oudere patiënten en patiënten die diuretica gebruikten of anderszins een volumevermindering hadden.

*Ademhalingsstelsel:* Faryngitis, dyspneu. Pulmonale reacties (waaronder ontstekingsprocessen van uiteenlopende histopathologie en/of fibrose) zijn zelden gerapporteerd. Dyspneu is mogelijk het enige voorafgaande symptoom.

*Ontwenningverschijnselen gezien na staken van de behandeling met fluoxetine:* Staken van fluoxetine leidt vaak tot ontwenningverschijnselen. 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 zelfbepkend, hoewel ze bij sommige patiënten ernstig kunnen zijn en/of langer duren (zie rubriek 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik). Daarom wordt geadviseerd om als behandeling met fluoxetine niet meer nodig is deze geleidelijk af te bouwen door geleidelijke verlaging van de dosis (zie rubriek 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik).

*Kinderen en adolescenten (zie rubriek 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik):*

In klinisch onderzoek met kinderen en adolescenten werd suïcidaal gerelateerd gedrag (suïcide pogingen en suïcidale gedachten) en vijandigheid vaker waargenomen bij behandeling met antidepressiva dan bij behandeling met placebo.

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



In paediatrisch klinisch onderzoek werden manische reacties, waaronder manie en hypomanie, vaak gerapporteerd (2,6% van de fluoxetine behandelde patiënten vs. 0% placebo-gecontroleerd), welke in de meeste gevallen leidde tot staken van de behandeling. Deze patiënten hadden van te voren geen episodes van manie of hypomanie gehad.

Na 19 weken behandeling, waren paediatrische kinderen die 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. Geïsoleerde gevallen van groeiachterstand zijn ook gemeld na klinisch gebruik.

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

In paediatrisch onderzoek is fluoxetine geassocieerd met een afname in alkaline fosfaat spiegels.

#### **4.9. Overdosering**

Gevalen van overdosering van uitsluitend fluoxetine hebben doorgaans een mild verloop. Bij overdosering zijn onder meer de volgende symptomen waargenomen: misselijkheid, braken, convulsies, cardiovasculaire disfunctie uiteenlopend van asymptomatische aritmieën tot hartstilstand, 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. Bewaking van hart- en levensfuncties wordt aanbevolen, evenals algemene symptomatische en ondersteunende maatregelen. Een specifiek antidotum is niet bekend.

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

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1. Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische groep: Selectieve serotonine heropname remmers, ATC code: N06A B03

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.

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

Dosis respons: Studies met een vaste dosering bij patiënten met ernstige depressie liet een vlakke dosis responscurve zien wat geen verhoging van effectiviteit suggereert bij gebruik van een hogere dosis dan de aanbevolen dosering. Het is echter klinische ervaring dat sommige patiënten baat hebben bij het optitreren van de dosering.

Obsessieve-compulsieve stoornis: In korte-termijnonderzoeken (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 lange-termijnonderzoeken (drie verlengingsfasen van korte-termijnonderzoeken en een recidive-preventieonderzoek) aangetoond.

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

Er zijn twee placebo-gecontroleerde 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 anti-conceptiemiddelen gebruikten, werden niet toegelaten. In het eerste onderzoek, waarin gedurende 6 cycli continu 20 mg per dag werd gedoseerd, werd verbetering waargenomen met betrekking tot de primaire werkzaamheidsparameter (geïrriteerdheid, angst en dysforie). In het tweede onderzoek, met intermitterende dosering in de luteale fase (20 mg per dag gedurende 14 dagen) gedurende 3 cycli, werd verbetering waargenomen met betrekking tot de primaire werkzaamheidsparameter (Daily Record of Severity of Problems score). Uit deze onderzoeken kunnen echter ten aanzien van de werkzaamheid en de behandelingsduur geen definitieve conclusies worden getrokken.

**Ernstige depressieve episoden (kinderen en adolescenten):** Klinisch onderzoek is uitgevoerd bij kinderen en adolescenten ouder dan 8 jaar in vergelijking tot placebo. (Fantasienaam®), bij een dosis van 20 mg, bleek significant meer effectief dan placebo in twee kortdurende pivotale studies, zoals gemeten door de afname van de Childhood Depression Rating Scale-Revised (CDRS-R) totaal scores en de Clinical Global Impression of Improvement (CGI-I) scores. In beide studies voldeden de patiënten aan de criteria voor matig tot ernstige MDD (DSM-III of DSM-IV) van 3 verschillende evaluaties door praktiserende kinderpsychiaters. Werkzaamheid in de fluoxetine studies 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 slecht 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 studies (58% voor fluoxetine versus 32% voor placebo,  $p=0,013$  en 65% voor fluoxetine versus 54% voor placebo,  $p=0,093$ ). In deze beide studies waren de gemiddelde absolute veranderingen in CDRS-R van baseline tot eindpunt 20 voor fluoxetine versus 11 voor placebo,  $p=0,002$  en 22 voor fluoxetine versus 15 voor placebo,  $p<0,001$ .

## 5.2. Farmacokinetische gegevens

### *Absorptie*

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

### *Distributie*

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

### *Metabolisme*

Fluoxetine heeft een niet-lineair farmacokinetisch profiel met 'first pass' effect in de lever. 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.

#### *Risicogroepen*

- Ouderen:  
Bij gezonde ouderen worden de kinetische parameters niet veranderd in vergelijking met jongere patiënten.
- Kinderen en adolescenten: 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 laaggewicht kinderen (zie rubriek 4.2 Dosering en wijze van toediening). 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 statische plateau van plasmaconcentraties worden waargenomen.

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

*In-vitro*-onderzoeken en onderzoeken met proefdieren verschaffen geen aanwijzingen van carcinogeniteit, mutageniteit of verslechtering van de vruchtbaarheid.

In een juvenile toxicologische studie in CD ratten resulteerde toediening van 30 mg/kg/dag van fluoxetine hydrochloride op postnatale dagen 21 tot 90 tot irreversibele testiculaire degeneratie en necrose, epididymale epitheliale vacuolatie, onvolwassenheid en inactiviteit van de vrouwelijke reproductie gang 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 bij de controle groep en skeletspier degeneratie, necrosis 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 paediatrische patiënten. Bij 3 mg/kg/dag plasma spiegels bereikt bij dieren werden waarden gevonden van ca. 0,04 tot 0,5 keer (fluoxetine) en 0,3 tot 2,1 keer (norfluoxetine) de waarden normaal gesproken gezien bij paediatrische patiënten.

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

Een andere studie in juvenile 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**

Benzoëzuur  
Sucrose  
Glycerine  
N+A Mint 587.207 SE (bevat 0,23% alcohol)  
Gezuiverd water.

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

Niet van toepassing.

### **6.3. Houdbaarheid**

2 jaar.

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

Niet bewaren boven 25 °C.

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

<[nationaal te implementeren]>

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**

<[Zie Bijlage I - nationaal te implementeren]>

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

<[nationaal te implementeren]>

## **9. DATUM VAN EERSTE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING**

<[nationaal te implementeren]>

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

<[nationaal te implementeren]>

## **ETIKETTERING**

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD:**

**(Fantasiennaam®), capsule 20 mg, harde**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

(Fantasiennaam®), capsule 20 mg, harde  
<[Zie Bijlage I - nationaal te implementeren]>Fluoxetine hydrochloride

**2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDE(E)L(EN)**

Elke capsule bevat fluoxetine hydrochloride overeenkomend met 20 mg fluoxetine.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

<[Zie Bijlage I - nationaal te implementeren]>

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Oraal gebruik  
Voor het gebruik de bijsluiter lezen.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Houd het geneesmiddel buiten het bereik en het zicht van kinderen.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Niet bewaren boven 25 °C.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE  
HANDEL BRENGEN**

<[Zie Bijlage I - nationaal te implementeren]>

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

<[Zie Bijlage I - nationaal te implementeren]>

**13. PARTIJNUMMER**

Lot:

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16 INFORMATIE OVER BRAILLE**

(Fantasienaam®), 20 mg

**GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD**

(Fantasiennaam®), capsule 20 mg

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

(Fantasiennaam®) capsule, capsule 20 mg  
<[Zie Bijlage I - nationaal te implementeren]>  
Fluoxetine hydrochloride

**2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

<[Zie Bijlage I - nationaal te implementeren]>

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

Exp.

**4. PARTIJNUMMER**

Lot

**5. OVERIGE**

(de dagen van de week zullen in afgekorte vorm geprint worden op de folie).



**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD:**

**(Fantasienaam®) drank, drank 20mg/5ml**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

**(Fantasienaam®) drank, drank 20mg/5ml**  
<[Zie Bijlage I - nationaal te implementeren]>  
Fluoxetine hydrochloride

**2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDE(E)L(EN)**

Elke 5 ml drank bevat fluoxetine hydrochloride overeenkomend met 20 mg fluoxetine.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Bevat sucrose. Lees de bijsluiter voor verdere informatie.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

<[Zie Bijlage I - nationaal te implementeren]>

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Oraal gebruik  
Voor het gebruik de bijsluiter lezen.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Houd het geneesmiddel buiten het bereik en het zicht van kinderen.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Niet bewaren boven 25 °C.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

<[Zie Bijlage I - nationaal te implementeren]>

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

<[Zie Bijlage I - nationaal te implementeren]>

**13. PARTIJNUMMER**

Lot:

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16 INFORMATIE OVER BRAILLE**

(Fantasiennaam®) drank 20 mg/5 ml

**GEGEVENS DIE OP DE FLES MOETEN WORDEN VERMELD**

(Fantasiennaam®) drank, drank 20 mg/5 ml

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

**(Fantasiennaam®) drank, drank 20mg/5ml**  
<[Zie Bijlage I - nationaal te implementeren]>  
Fluoxetine hydrochloride

**2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)**

Elke 5 ml drank bevat fluoxetine hydrochloride overeenkomend met 20 mg fluoxetine.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Bevat sucrose. Lees de bijsluiter voor verdere informatie.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

<[Zie Bijlage I - nationaal te implementeren]>

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Oraal gebruik  
Voor het gebruik de bijsluiter lezen.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Houd het geneesmiddel buiten het bereik en het zicht van kinderen.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG****8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Niet bewaren boven 25 °C.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

<[Zie Bijlage I - nationaal te implementeren]>

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

<[Zie Bijlage I - nationaal te implementeren]>

**13. PARTIJNUMMER**

Lot:

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

## BIJSLUITER: INFORMATIE VOOR DE GEBRUIK(ST)ER

### (FANTASIENAAM®)® CAPSULE, capsule 20 mg

*fluoxetine (als hydrochloride)*

#### Lees de hele bijsluiter zorgvuldig door voordat u start met het gebruik van dit geneesmiddel.

- Bewaar deze bijsluiter, het kan nodig zijn om deze nogmaals door te lezen.
- Heeft u nog vragen, raadpleeg dan uw arts of apotheker.
- Dit geneesmiddel is aan u persoonlijk voorgeschreven. Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen. Dit geneesmiddel kan schadelijk voor hen zijn, zelfs als de verschijnselen dezelfde zijn als waarvoor u het geneesmiddel heeft gekregen.
- Wanneer één van de bijwerkingen ernstig wordt of in geval er bij u een bijwerking optreedt die niet in deze bijsluiter is vermeld, raadpleeg dan uw arts of apotheker.

#### In deze bijsluiter

1. Wat is (Fantasienaar®) capsule en waarvoor wordt het gebruikt
2. Wat u moet weten voordat u (Fantasienaar®) capsule inneemt
3. Hoe wordt (Fantasienaar®) capsule ingenomen
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u (Fantasienaar®) capsule
6. Aanvullende informatie

### 1. WAT IS (FANTASIENAAM®) CAPSULE EN WAARVOOR WORDT HET GEBRUIKT

(Fantasienaar®) behoort tot de groep van de antidepressiva, en wel tot de zogenaamde “selectieve serotonine heropname remmers”.

(Fantasienaar®) is bedoeld voor de behandeling van:

Volwassenen:

- Depressieve perioden
- Obsessieve-compulsieve stoornis, OCS
- Boulimia nervosa . (Fantasienaar®) wordt toegepast als aanvulling op psychotherapie, voor het verminderen van eetbuien en het verminderen van de neiging om zich te laxeren.

Kinderen en adolescenten van 8 jaar en ouder:

Matige tot ernstige depressieve perioden, indien de depressie niet verbetert na 4-6 sessies psychotherapie. (Fantasienaar®) dient alleen aan een kind of een jong persoon gegeven worden met matige tot ernstige depressie in combinatie met een gelijktijdige psychotherapie.

### 2. WAT U MOET WETEN VOORDAT U (FANTASIENAAM®) CAPSULE INNEEMT

**Gebruik (Fantasienaar®) capsule niet en informeer uw arts of apotheker in de volgende gevallen:**

- als gebleken is dat u overgevoelig bent voor het werkzame bestanddeel fluoxetine of één van de hulpstoffen. Bij een allergie kan huiduitslag, jeuk, gezwollen gezicht of lippen of kortademigheid optreden.

- indien u geneesmiddelen gebruikt die bekend staan als niet-selectieve monoamine oxidase remmers of reversibele monoamine oxidase remmers type A (ook MAOIs) genoemd) welke ook gebruikt worden om depressie te behandelen, aangezien ernstige of zelfs fatale reacties kunnen optreden.

Behandeling met fluoxetine mag alleen gestart worden 2 weken na staken van de behandeling met een irreversibele MAOI (bijvoorbeeld trancylcypromide).

Echter, bij staken van zekere MAOIs, reversibele MAOI-A genaamd (bijvoorbeeld moclobemide), mag behandeling met fluoxetine de volgende dag gestart worden.

Neem geen MAOI gedurende tenminste 5 weken na inname van (Fantasienaar®). Indien (Fantasienaar®) voor een langere periode en/of in een hoge dosering is voorgeschreven, dient een langere wachttijd door uw arts te worden overwogen. Voorbeelden van MAOIs zijn nialamide, iproniazide, selegeline, moclobemide, phenelzine, trancylcypromine, isocarboxazide en toloxatone.

**Wees extra voorzichtig met (Fantasienaar®) capsule en informeer uw arts of apotheker:**

- als u last krijgt van huiduitslag of (andere) overgevoeligheidsverschijnselen (zoals jeuk, gezwollen lippen of gezicht of kortademigheid). U dient meteen de inname van de capsules te staken en direct contact met uw arts op te nemen.
- als u lijdt aan epilepsie of een stuip trekking in het verleden hebt gehad. Neem contact op met uw arts als u stuip trekkingen (convulsies) krijgt of de frequentie van de stuip trekkingen toeneemt, het kan nodig zijn om de behandeling met fluoxetine te staken.
- als u manisch bent geweest; indien u een manische periode ondervindt neem dan direct contact op met uw arts, het kan nodig zijn het gebruik van fluoxetine te staken.
- als u diabetes heeft. Het kan nodig zijn dat de dosering van insuline of andere geneesmiddelen voor diabetes wordt aangepast.
- als bij u eerder een gestoorde leverfunctie is vastgesteld. (het kan nodig zijn dat uw arts de dosering aanpast)
- als u een hartaandoening heeft.
- als u diuretica gebruikt (plastabletten), vooral wanneer u op oudere leeftijd bent.
- als u electroconvulsieve therapie (ECT) ondergaat.
- als u een bloedstollingstoornis heeft gehad of als u blauwe plekken of ongebruikelijke bloedingen krijgt.
- als u andere geneesmiddelen gebruikt die bloedverdunnend zijn (zie “inname in combinatie met andere geneesmiddelen”).
- als zich bij u meerdere van de volgende symptomen voordoen: verhoogde lichaamstemperatuur, spierstijfheid of tremor, veranderingen in de geestelijke gesteldheid, zoals verwardheid, geïrriteerdheid en extreme opwinding; u kunt lijden aan het zogenaamde serotonine syndroom of neuroleptisch maligne syndroom. Hoewel dit syndroom slechts zelden optreedt kan het leiden tot mogelijk levensbedreigende condities, neem direct contact op met uw arts, het kan nodig zijn het gebruik van fluoxetine te staken.
- als u zelfmoord gedachten heeft of neiging tot zelfdoding of zelfbeschadiging. Depressie is geassocieerd met een verhoogd risico op zelfmoord gedachten, zelfbeschadiging en zelfmoord (zelfmoord gerelateerde gebeurtenissen). Dit risico blijft bestaan totdat er verbetering van uw ziekte optreedt. Aangezien het 3 tot 4 weken kan duren voordat uw ziekte verbetert na behandeling met fluoxetine, zal uw arts u nauwgezet volgen vanaf het begin van de behandeling. Andere psychiatrische aandoeningen waarvoor (Fantasienaar®) is voorgeschreven kunnen ook geassocieerd worden met een verhoogd risico op zelfmoord gerelateerde gebeurtenissen. Dezelfde voorzorgen dienen daarom genomen te worden wanneer patiënten behandeld worden voor een andere psychiatrische stoornis.

### **Gebruik bij kinderen en adolescenten van 8 tot 18 jaar**

Patiënten jonger dan 18 jaar hebben een verhoogd risico op bijwerkingen zoals zelfmoordpogingen, zelfmoordgedachten en vijandigheid (voornamelijk agressie, tegendraads gedrag en woede) wanneer zij deze klasse van geneesmiddelen gebruiken. (Fantasienaam®) dient alleen gebruikt te worden bij kinderen en adolescenten tussen 8 en 18 jaar voor de behandeling van matige tot ernstige depressie (in combinatie met psychotherapie) en het dient niet toegepast te worden voor andere indicaties.

Daarnaast zijn er slechts beperkte gegevens bekend over de veiligheid van (Fantasienaam®) op langere termijn met betrekking tot de groei, puberteit, mentale, emotionele en gedragsontwikkeling in deze leeftijdsgroep. Desondanks kan uw arts (Fantasienaam®) voorschrijven voor patiënten jonger dan 18 jaar met matige tot ernstige depressieve perioden in combinatie met psychotherapie omdat hij/zij denkt dat dat voor het kind het beste is. Indien uw arts (Fantasienaam®) heeft voorgeschreven voor een patiënt jonger dan 18 jaar en u wilt hier over praten, ga dan terug naar uw arts. U dient uw arts te informeren indien één van bovenstaande symptomen zich ontwikkelen of verergeren bij een patiënt jonger dan 18 jaar die (Fantasienaam®) gebruikt.

(Fantasienaam®) dient niet gebruikt te worden voor de behandeling van kinderen die jonger zijn dan 8 jaar.

### **Gebruik in combinatie met andere geneesmiddelen**

Vertel uw arts of apotheker wanneer u andere geneesmiddelen gebruikt of kort geleden heeft gebruikt (tot en met 5 weken geleden). Dit geldt ook voor geneesmiddelen die u zonder recept kunt verkrijgen. Dit geneesmiddel kan de werking van sommige andere geneesmiddelen beïnvloeden (interactie). Een interactie kan optreden met:

- MAO-remmers (gebruikt om depressie te behandelen). Niet-selectieve MAO-remmers en MAO-remmers type A (moclobemide) mogen niet gebruikt worden samen met (Fantasienaam®) aangezien ernstige of zelfs fatale reacties (serotonine syndroom) kunnen optreden (zie rubriek “Gebruik (Fantasienaam®) niet...”). MAO-remmers type B (selegeline) kan gebruikt worden samen met (Fantasienaam®) mits uw arts u nauwgezet volgt.
- Lithium, tryptofaan; er is een verhoogd risico op het serotonine syndroom wanneer deze geneesmiddelen gelijktijdig toegediend worden met (Fantasienaam®). Wanneer fluoxetine wordt gebruikt samen met lithium zal uw arts u vaker willen controleren.
- Fenytoïne (voor epilepsie); aangezien (Fantasienaam®) de bloedspiegels kan beïnvloeden van dit geneesmiddel. Uw arts dient fenytoïne voorzichtig te starten en u vaker te controleren wanneer samen gegeven met (Fantasienaam®).
- Clozapine (gebruikt bij bepaalde mentale stoornissen), tramadol (een pijnstiller) of triptanen (voor migraine); er is een verhoogd risico op verhoogde bloeddruk.
- Flecaïnide of encaïnide (voor hartstoornissen), carbamazepine (voor epilepsie), tricyclische antidepressiva (bijvoorbeeld imipramine, desipramine en amitriptyline); aangezien (Fantasienaam®) mogelijk de bloedconcentratie van deze middelen beïnvloedt. Als u één van de bovenstaande geneesmiddelen gelijktijdig met (Fantasienaam®) gebruikt, zal de arts de dosis van deze middelen mogelijk verlagen.
- Warfarine of andere geneesmiddelen die bloedverdunnend werken; (Fantasienaam®) kan de werking op het bloed van deze middelen veranderen. Indien (Fantasienaam®) wordt gestart of gestopt wanneer u warfarine gebruikt, kan het nodig zijn dat uw arts enkele testen uitvoert.
- U dient niet te starten met middelen die Sint-Janskruid (*Hypericum perforatum*) bevatten wanneer u behandeld wordt met (Fantasienaam®) aangezien er een toename kan optreden van bijwerkingen. Indien u al Sint-Janskruid gebruikt bij aanvang van (Fantasienaam®), dient u het gebruik van het Sint-Janskruid te staken en het uw arts tijdens uw volgend bezoek te vertellen.

### **Inname van (Fantasienaam®) capsule met voedsel en drank**

- U kunt (Fantasienaam®) naar uw eigen voorkeur innemen met of zonder voedsel.
- U dient alcohol te vermijden wanneer u dit geneesmiddel gebruikt.

### **Zwangerschap en borstvoeding**

Vraag uw arts of apotheker om advies voordat u een geneesmiddel inneemt.

#### Zwangerschap

Er zijn tot nu toe geen aanwijzingen dat het gebruik van (Fantasienaam®) een groter risico heeft wanneer gebruikt tijdens de zwangerschap. Voorzichtigheid is echter geboden, met name in het latere stadium van de zwangerschap of wanneer gegeven vlak voor de geboorte aangezien de volgende effecten gemeld zijn bij pasgeborenen: geïrriteerdheid, trillen, spierzwakte, aanhoudend huilen, moeite met zuigen of met slapen.

#### Borstvoeding

Fluoxetine wordt uitgescheiden in de moedermelk en kan bijwerkingen geven bij baby's. U dient alleen borstvoeding te geven wanneer het echt noodzakelijk is. Als u borstvoeding geeft, zal uw arts u mogelijk een lagere dosering voorschrijven.

### **Rijvaardigheid en het gebruik van machines**

Dit geneesmiddel kan uw inschatting en coördinatie beïnvloeden. U dient geen auto te rijden of machines te gebruiken voordat u uw arts of apotheker om advies gevraagd heeft.

## **3. HOE WORDT (FANTASIENAAM®) CAPSULE INGENOMEN**

Volg bij inname van (Fantasienaam®) capsule nauwgezet het advies van uw arts. Raadpleeg bij twijfel uw arts of apotheker. De gebruikelijke dosering is:

- **Depressie:** De aanbevolen dosering is 20 mg per dag. Uw arts zal de dosering volgen en zo nodig de dosering aanpassen binnen 3 tot 4 weken na de behandeling. Eventueel kan de dosis geleidelijk verhoogd worden tot een maximum van 60 mg. De dosering dient voorzichtig verhoogd te worden om er zeker van te zijn dat u de laagst mogelijke effectieve dosering ontvangt. Het kan zijn dat u zich niet meteen beter voelt na aanvang van uw geneesmiddel voor depressie. Dit is normaal aangezien een verbetering van de depressieve symptomen pas na de eerste paar weken kunnen optreden. De behandeling met een antidepressivum moet tenminste zes maanden worden voortgezet.
- **Boulimie nervosa:** De aanbevolen dosering is 60 mg per dag.
- **Obsessieve-compulsieve stoornis (OCS):** De aanbevolen dosering is 20 mg per dag. Uw arts zal de dosering volgen en zo nodig de dosering aanpassen na 2 weken na de start van de behandeling. Eventueel kan de dosis geleidelijk verhoogd worden tot een maximum van 60 mg. Indien geen verbetering wordt gezien binnen 10 weken, dient behandeling met (Fantasienaam®) te worden heroverwogen.
- **Kinderen en adolescenten van 8 tot 18 jaar met depressie:** De behandeling dient gestart en gevolgd te worden onder specialistische supervisie. De aanvangsdosis is 10 mg/dag (gegeven als 2,5 ml van de (Fantasienaam®) drank). Na één tot twee weken kan uw arts de dosering verhogen naar 20 mg/dag. De dosering dient voorzichtig verhoogd te worden om er zeker van te zijn dat u de laagst mogelijke effectieve dosering ontvangt. Laaggewicht kinderen kunnen een lagere dosering nodig hebben. Uw arts dient de noodzaak van voortzetting van de behandeling te bekijken na 6 maanden. Indien er geen verbeteringen bij u zijn, dient uw behandeling opnieuw beoordeeld te worden.

Indien u tot de ouderen behoort, zal uw arts de dosering voorzichtiger verhogen en over het algemeen niet meer dan twee capsules (40 mg) per dag voorschrijven. De maximale dosis die de arts zal voorschrijven is drie capsules (60 mg) per dag.



Indien u een verminderde leverfunctie heeft of andere geneesmiddelen gebruikt die een invloed kunnen hebben op fluoxetine, kan de arts een lagere dosis voorschrijven of voorschrijven om (Fantasienaam®) om de dag in te nemen.

#### **Wijze van toediening:**

- Neem de capsules met water in. Kauw niet op de capsules.

#### **Wat u moet doen als u meer van (Fantasienaam®) capsule heeft ingenomen dan u zou mogen**

- Wanneer u teveel (Fantasienaam®) capsules heeft ingenomen, neem dan onmiddellijk contact op met uw arts of ga naar de dichtstbijzijnde eerste hulp post van een ziekenhuis.
- Neem de verpakking (Fantasienaam®) met u mee, indien mogelijk.

Symptomen van overdosering: misselijkheid, braken, stuiptrekkingen, stoornissen van het hart-vaatstelsel (uiteenlopend van onregelmatige hartslag tot hartstilstand), stoornis van de werking van de longen en veranderingen in het centrale zenuwstelsel, variërend van opwinding tot coma.

#### **Wat u moet doen wanneer u bent vergeten (Fantasienaam®) capsule in te nemen**

- Als u een dosis vergeten bent zal (Fantasienaam®) haar werkzaamheid gewoon behouden. U kunt dan weer gewoon de volgende capsule innemen op het voorgeschreven tijdstip. Neem nooit een dubbele dosis (Fantasienaam®) om zo de vergeten dosis in te halen.
- Innemen van uw geneesmiddel elke dag op hetzelfde tijdstip kan u helpen om u het geneesmiddel regelmatig in te nemen.

#### **Als u stopt met inname van (Fantasienaam®) capsule**

**Stop (Fantasienaam®) niet tenzij uw arts u vertelt om te stoppen.** Het is belangrijk dat u uw geneesmiddel blijft innemen.

- Stop de inname van geneesmiddel niet zonder het uw arts eerst te vragen, ook als u zich beter begint te voelen.
- Zorg ervoor dat u niet zonder capsules komt te zitten.

U kunt de volgende symptomen waarnemen wanneer u stopt met inname van (Fantasienaam®): duizeligheid, tintelende gevoelens zoals pinnen en naalden, slaapstoornissen (levendige dromen, nachtmerries, onmogelijkheid om te slapen); rusteloos gevoel of opgewonden; ongebruikelijke moeheid of zwakte; kwaad voelen; misselijkheid/overgeven (ziek voelen of ziek zijn); tremor (trillen); hoofdpijnen.

De meeste mensen ervaren de symptomen na het stoppen van (Fantasienaam®) mild en ze gaan vanzelf weg na een paar weken. Indien u symptomen waarneemt na stoppen van de behandeling, neem dan contact op met uw arts.

Wanneer u stopt met (Fantasienaam®), zal uw arts u helpen om uw dosering geleidelijk te verminderen binnen 1 tot 2 weken – dit zou moeten helpen om de kans op ontweningsverschijnselen te verminderen.

Als u nog vragen heeft over het gebruik van (Fantasienaam®), vraag dan uw arts of apotheker.

## **4. MOGELIJKE BIJWERKINGEN**

Zoals alle geneesmiddelen kan (Fantasienaam®) bijwerkingen veroorzaken, hoewel niet iedereen ze krijgt.

- Indien u huiduitslag of een allergische reactie krijgt zoals jeuk, gezwollen lippen/tong of piepen/kortademigheid, stop direct met inname van de capsules en waarschuw uw arts.

- Indien u zich rusteloos voelt en het gevoel heeft dat u niet stil kunt zitten of staan, zou u acathisie kunnen hebben; door verhoging van de dosering (Fantasienaam®) kunt u zich nog slechter voelen. **Indien u zich zo voelt, neem contact op met uw arts.**
- **Vertel het uw arts meteen** indien uw huid rood wordt en er zich blaren vormen of gaat vellen. Dit is zeer zeldzaam.

Sommige patiënten hadden:

- Een combinatie van symptomen (bekend als serotonine syndroom) waaronder onverklaarbare koorts met snellere ademhaling of hartslag, zweten, spierstijfheid of trillen, verwardheid, extreme opwinding of slaperigheid (enkel zeldzaam);
- Gevoel van zwakheid, sufheid of verwardheid voornamelijk bij ouderen en bij ouderen die diuretica (plastabletten) gebruiken;
- Langdurige en pijnlijke erectie;
- Geïrriteerdheid en extreme opwinding.

**Indien u één van bovenstaande symptomen heeft, dient u direct uw arts te waarschuwen.**

Indien u één van de volgende symptomen heeft of u heeft hier last van, of ze duren enige tijd, waarschuw dan uw arts of apotheker.

**Gehele lichaam** – rillingen, gevoeligheid voor zonlicht, gewichtsverlies.

**Spijverteringsstelsel** - diarree en maagklachten, braken, slechte vertering, slikklachten of veranderde smaakwaarneming of een droge mond. Afwijkende leverfunctie is zeldzaam gerapporteerd, met zeer zeldzame gevallen van leverontsteking (hepatitis) gepaard gaande met geelzucht (gele verkleuring van de huid of ogen).

**Zenuwstelsel** - hoofdpijn, slaapstoornissen of abnormale dromen, duizeligheid, gebrek aan eetlust, vermoeidheid, overdreven goede stemming, ongecontroleerde bewegingen, stuiptrekkingen, extreme rusteloosheid, hallucinaties, ongewoon wild gedrag, verwardheid, opwinding, angst, nervositeit, verminderd concentratievermogen en denkvermogen, paniekaanvallen; of gedachten van zelfmoord of zelfbeschadiging.

**Urinewegen en voortplantingsstelsel stoornissen** - moeilijkheden om te plassen of vaak moeten plassen, geen zin in sex, langdurige erecties, en melkafscheiding.

**Ademhalingsstelsel** - pijnlijke keel, kortademigheid. Longproblemen (waaronder ontstekingsprocessen en overmatige toename van de hoeveelheid bindweefsel in de longen (fibrose)) zijn zelden gemeld.

**Andere** – haarverlies, geeuwen, vertroebeld zicht, onverklaarbare blauwe plekken of bloedingen, zweten, opvliegers, duizelig voelen bij opstaan, of gewrichts of spierpijn, lage concentraties natrium in het bloed.

De meeste van deze bijwerkingen verdwijnen gewoonlijk wanneer de behandeling wordt voortgezet.

**Extra bijwerkingen bij kinderen en adolescenten (8-18 jaar)** – fluoxetine kan de groei vertragen of mogelijk de seksuele ontwikkeling vertragen.

Wanneer één van de bijwerkingen ernstig wordt of in geval er bij u een bijwerking optreedt die niet in deze bijsluiter is vermeld, raadpleeg dan uw arts of apotheker.

## 5. HOE BEWAART U (FANTASIENAAM®) CAPSULE

Houd het geneesmiddel buiten bereik en het zicht van kinderen.

Gebruik (Fantasienaar®) capsule niet meer na de vervaldatum die staat vermeld op de verpakking na “exp.”. De vervaldatum verwijst naar de laatste dag van de maand.

Niet bewaren boven 25 °C.

Geneesmiddelen dienen niet weggegooid te worden via het afvalwater of met huishoudelijk afval. Vraag uw apotheker wat u moet doen wanneer ze niet meer nodig zijn. Deze maatregelen zullen helpen bij de bescherming van het milieu.

## 6. AANVULLENDE INFORMATIE

### Wat bevat (Fantasienaar®) capsule

- Het werkzame bestanddeel is fluoxetine hydrochloride. Een (Fantasienaar®) capsule bevat 20 mg fluoxetine.
- De andere bestanddelen (hulpstoffen) zijn: maïszetmeel, dimeticon.

De Capsulewand bestaat uit Gelatine, Patentblauw V (E131) Geel ijzeroxide (E172), Titaandioxide. De Eetbare inkt bestanddelen bestaat uit Shellac, Propyleenglycol, Ammoniumhydroxide, Zwart ijzeroxide E172 (formulering 1) of Shellac, Soja Lecithine, Antifoam DC 1510, Zwart ijzeroxide E172 (formulering 2).

### Hoe ziet (Fantasienaar®) capsule er uit en de inhoud van de verpakking

<[nationaal te implementeren]>

### Registratiehouder en fabrikant

<[Zie Bijlage I - nationaal te implementeren]>

### Dit geneesmiddel is geregistreerd in lidstaten van de EEA onder de volgende namen:

Oostenrijk: Fluctine

België: Prozac, Fontex, Fluoxetine ‘Lilly’

Frankrijk: Prozac, Fluoxétine Lilly

Duitsland: Fluctin

Griekenland: Ladose

Ierland, Italië, Nederland, Portugal, Spanje, UK: Prozac

Luxemburg: Prozac, Fontex

<[Zie Bijlage I - nationaal te implementeren]>

### Deze bijsluiter werd voor de laatste keer goedgekeurd in

<[nationaal te implementeren]>

## BIJSLUITER: INFORMATIE VOOR DE GEBRUIK(ST)ER

### (FANTASIENAAM®) DRANK, drank 20 mg/5ml

*fluoxetine (als hydrochloride)*

#### **Lees de hele bijsluiter zorgvuldig door voordat u start met het gebruik van dit geneesmiddel.**

- Bewaar deze bijsluiter, het kan nodig zijn om deze nogmaals door te lezen.
- Heeft u nog vragen, raadpleeg dan uw arts of apotheker.
- Dit geneesmiddel is aan u persoonlijk voorgeschreven. Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen. Dit geneesmiddel kan schadelijk voor hen zijn, zelfs als de verschijnselen dezelfde zijn als waarvoor u het geneesmiddel heeft gekregen.
- Wanneer één van de bijwerkingen ernstig wordt of in geval er bij u een bijwerking optreedt die niet in deze bijsluiter is vermeld, raadpleeg dan uw arts of apotheker.

#### In deze bijsluiter

1. Wat is (Fantasienaar®) drank en waarvoor wordt het gebruikt.
2. Wat u moet weten voordat u (Fantasienaar®) drank inneemt.
3. Hoe wordt (Fantasienaar®) drank ingenomen.
4. Mogelijke bijwerkingen.
5. Hoe bewaart u (Fantasienaar®) drank.
6. Aanvullende informatie.

### **1. WAT IS (FANTASIENAAM®) DRANK EN WAARVOOR WORDT HET GEBRUIKT.**

(Fantasienaar®) behoort tot de groep van de antidepressiva, en wel tot de zogenaamde “selectieve serotonine heropname remmers

(Fantasienaar®) is bedoeld voor de behandeling van:

Volwassenen:

- Depressieve perioden
- Obsessieve-compulsieve stoornis, OCS
- Boulimia nervosa . (Fantasienaar®) wordt toegepast als aanvulling op psychotherapie, voor het verminderen van eetbuien en het verminderen van de neiging om zich te laxeren.

Kinderen en adolescenten van 8 jaar en ouder:

Matige tot ernstige depressieve perioden, indien de depressie niet verbetert na 4-6 sessies psychotherapie. (Fantasienaar®) dient alleen aan een kind of een jong persoon gegeven worden met matige tot ernstige depressie in combinatie met een gelijktijdige psychotherapie.

### **2. WAT U MOET WETEN VOORDAT U (FANTASIENAAM®) DRANK INNEEMT**

**Gebruik (Fantasienaar®) drank niet en informeer uw arts of apotheker in de volgende gevallen:**

- als gebleken is dat u overgevoelig bent voor het werkzame bestanddeel fluoxetine of één van de hulpstoffen. Bij een allergie kan huiduitslag, jeuk, gezwollen gezicht of lippen of kortademigheid optreden.

- indien u geneesmiddelen gebruikt die bekend staan als niet-selectieve monoamine oxidase remmers of reversibele monoamine oxidase remmers type A (ook MAOIs) genoemd) welke ook gebruikt worden om depressie te behandelen, aangezien ernstige of zelfs fatale reacties kunnen optreden.

Behandeling met fluoxetine mag alleen gestart worden 2 weken na staken van de behandeling met een irreversibele MAOI (bijvoorbeeld tranylcypromide).

Echter, bij staken van zekere MAOIs, reversibele MAOI-A genaamd (bijvoorbeeld moclobemide), mag behandeling met fluoxetine de volgende dag gestart worden.

Neem geen MAOI gedurende tenminste 5 weken na inname van (Fantasienaar®). Indien (Fantasienaar®) voor een langere periode en/of in een hoge dosering is voorgeschreven, dient een langere wachttijd door uw arts te worden overwogen. Voorbeelden van MAOIs zijn nialamide, iproniazide, selegeline, moclobemide, phenelzine, tranylcypromine, isocarboxazide en toloxatone.

### **Wees extra voorzichtig met (Fantasienaar®) drank**

- als u last krijgt van huiduitslag of (andere) overgevoeligheidsverschijnselen (zoals jeuk, gezwollen lippen of gezicht of kortademigheid). U dient meteen de inname van (Fantasienaar®) te staken en direct contact met uw arts op te nemen.
- als u lijdt aan epilepsie of een stuip trekking in het verleden hebt gehad. Neem contact op met uw arts als u stuip trekkingen (convulsies) krijgt of de frequentie van de stuip trekkingen toeneemt, het kan nodig zijn om de behandeling met fluoxetine te staken.
- als u manisch bent geweest; indien u een manische periode ondervindt neem dan direct contact op met uw arts, het kan nodig zijn het gebruik van fluoxetine te staken.
- als u diabetes heeft. Het kan nodig zijn dat de dosering van insuline of andere geneesmiddelen voor diabetes wordt aangepast.
- als bij u eerder een gestoorde leverfunctie is vastgesteld. (het kan nodig zijn dat uw arts de dosering aanpast)
- als u een hartaandoening heeft.
- als u diuretica gebruikt (plastabletten), vooral wanneer u op oudere leeftijd bent.
- als u electroconvulsieve therapie (ECT) ondergaat.
- als u een bloedstollingstoornis heeft gehad of als u blauwe plekken of ongebruikelijke bloedingen krijgt.
- als u andere geneesmiddelen gebruikt die bloedverdunnend zijn (zie “inname in combinatie met andere geneesmiddelen”).
- als zich bij u meerdere van de volgende symptomen voordoen: verhoogde lichaamstemperatuur, spierstijfheid of tremor, veranderingen in de geestelijke gesteldheid, zoals verwardheid, geïrriteerdheid en extreme opwinding; u kunt lijden aan het zogenaamde serotonine syndroom of neuroleptisch maligne syndroom. Hoewel dit syndroom slechts zelden optreedt kan het leiden tot mogelijk levensbedreigende condities, neem direct contact op met uw arts, het kan nodig zijn het gebruik van fluoxetine te staken.
- als u zelfmoord gedachten heeft of neiging tot zelfdoding of zelfbeschadiging. Depressie is geassocieerd met een verhoogd risico op zelfmoord gedachten, zelfbeschadiging en zelfmoord (zelfmoord gerelateerde gebeurtenissen). Dit risico blijft bestaan totdat er verbetering van uw ziekte optreedt. Aangezien het 3 tot 4 weken kan duren voordat uw ziekte verbetert na behandeling met fluoxetine, zal uw arts u nauwgezet volgen vanaf het begin van de behandeling. Andere psychiatrische aandoeningen waarvoor (Fantasienaar®) is voorgeschreven kunnen ook geassocieerd worden met een verhoogd risico op zelfmoord gerelateerde gebeurtenissen. Dezelfde voorzorgen dienen daarom genomen te worden wanneer patiënten behandeld worden voor een andere psychiatrische stoornis.
- Als uw arts u heeft verteld dat u bepaalde suikers niet kunt verdragen, neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel inneemt.

### **Gebruik bij kinderen en adolescenten van 8 tot 18 jaar**

Patiënten jonger dan 18 jaar hebben een verhoogd risico op bijwerkingen zoals zelfmoordpogingen, zelfmoordgedachten en vijandigheid (voornamelijk agressie, tegendraads gedrag en woede) wanneer zij deze klasse van geneesmiddelen gebruiken. (Fantasienaar®) dient alleen gebruikt te worden bij kinderen en adolescenten tussen 8 en 18 jaar voor de behandeling van matige tot ernstige depressie (in combinatie met psychotherapie) en het dient niet toegepast te worden voor andere indicaties.

Daarnaast zijn er slechts beperkte gegevens bekend over de veiligheid van (Fantasienaar®) op langere termijn met betrekking tot de groei, puberteit, mentale, emotionele en gedragsontwikkeling in deze leeftijdsgroep. Desondanks kan uw arts (Fantasienaar®) voorschrijven voor patiënten jonger dan 18 jaar met matige tot ernstige depressieve perioden in combinatie met psychotherapie omdat hij/zij denkt dat dat voor het kind het beste is. Indien uw arts (Fantasienaar®) heeft voorgeschreven voor een patiënt jonger dan 18 jaar en u wilt hier over praten, ga dan terug naar uw arts. U dient uw arts te informeren indien één van bovenstaande symptomen zich ontwikkelen of verergeren bij een patiënt jonger dan 18 jaar die (Fantasienaar®) gebruikt.

(Fantasienaar®) dient niet gebruikt te worden voor de behandeling van kinderen die jonger zijn dan 8 jaar.

### **Gebruik in combinatie met andere geneesmiddelen**

Vertel uw arts of apotheker wanneer u andere geneesmiddelen gebruikt of kort geleden heeft gebruikt (tot en met 5 weken geleden). Dit geldt ook voor geneesmiddelen die u zonder recept kunt verkrijgen. Dit geneesmiddel kan de werking van sommige andere geneesmiddelen beïnvloeden (interactie). Een interactie kan optreden met:

- MAO-remmers (gebruikt om depressie te behandelen). Niet-selectieve MAO-remmers en MAO-remmers type A (moclobemide) mogen niet gebruikt worden samen met (Fantasienaar®) aangezien ernstige of zelfs fatale reacties (serotonine syndroom) kunnen optreden (zie rubriek “Gebruik (Fantasienaar®) niet...”). MAO-remmers type B (selegeline) kan gebruikt worden samen met (Fantasienaar®) mits uw arts u nauwgezet volgt.
- Lithium, tryptofaan; er is een verhoogd risico op het serotonine syndroom wanneer deze geneesmiddelen gelijktijdig toegediend worden met (Fantasienaar®). Wanneer fluoxetine wordt gebruikt samen met lithium zal uw arts u vaker willen controleren.
- Fenytoïne (voor epilepsie); aangezien (Fantasienaar®) de bloedspiegels kan beïnvloeden van dit geneesmiddel. Uw arts dient fenytoïne voorzichtig te starten en u vaker te controleren wanneer samen gegeven met (Fantasienaar®).
- Clozapine (gebruikt bij bepaalde mentale stoornissen), tramadol (een pijnstiller) of triptanen (voor migraine); er is een verhoogd risico op verhoogde bloeddruk.
- Flecaïnide of encaïnide (voor hartstoornissen), carbamazepine (voor epilepsie), tricyclische antidepressiva (bijvoorbeeld imipramine, desipramine en amitriptyline); aangezien (Fantasienaar®) mogelijk de bloedconcentratie van deze middelen beïnvloedt. Als u één van de bovenstaande geneesmiddelen gelijktijdig met (Fantasienaar®) gebruikt, zal de arts de dosis van deze middelen mogelijk verlagen.
- Warfarine of andere geneesmiddelen die bloedverdünnend werken; (Fantasienaar®) kan de werking op het bloed van deze middelen veranderen. Indien (Fantasienaar®) wordt gestart of gestopt wanneer u warfarine gebruikt, kan het nodig zijn dat uw arts enkele testen uitvoert.
- U dient niet te starten met middelen die Sint-Janskruid (*Hypericum perforatum*) bevatten wanneer u behandeld wordt met (Fantasienaar®) aangezien er een toename kan optreden van bijwerkingen. Indien u al Sint-Janskruid gebruikt bij aanvang van (Fantasienaar®), dient u het gebruik van het Sint-Janskruid te staken en het uw arts tijdens uw volgend bezoek te vertellen.

### **Inname van (Fantasienaar®) drank met voedsel en drank**

- U kunt (Fantasienaar®) naar uw eigen voorkeur innemen met of zonder voedsel.
- U dient alcohol te vermijden wanneer u dit geneesmiddel gebruikt.

### **Zwangerschap en borstvoeding**

Vraag uw arts of apotheker om advies voordat u een geneesmiddel inneemt.

#### Zwangerschap

Er zijn tot nu toe geen aanwijzingen dat het gebruik van (Fantasienaar®) een groter risico heeft wanneer gebruikt tijdens de zwangerschap. Voorzichtigheid is echter geboden, met name in het latere stadium van de zwangerschap of wanneer gegeven vlak voor de geboorte aangezien de volgende effecten gemeld zijn bij pasgeborenen: geïrriteerdheid, trillen, spierzwakte, aanhoudend huilen, moeite met zuigen of met slapen.

#### Borstvoeding

Fluoxetine wordt uitgescheiden in de moedermelk en kan bijwerkingen geven bij baby's. U dient alleen borstvoeding te geven wanneer het echt noodzakelijk is. Als u borstvoeding geeft, zal uw arts u mogelijk een lagere dosering voorschrijven.

### **Rijvaardigheid en het gebruik van machines**

Dit geneesmiddel kan uw inschatting en coördinatie beïnvloeden. U dient geen auto te rijden of machines te gebruiken voordat u uw arts of apotheker om advies gevraagd heeft.

## **3. HOE WORDT (FANTASIENAAM®) DRANK INGENOMEN**

Volg bij inname van (Fantasienaar®) nauwgezet het advies van uw arts. Raadpleeg bij twijfel uw arts of apotheker. De gebruikelijke dosering is:

- **Depressie:** De aanbevolen dosering is 20 mg per dag. Uw arts zal de dosering volgen en zo nodig de dosering aanpassen binnen 3 tot 4 weken na de behandeling. Eventueel kan de dosis geleidelijk verhoogd worden tot een maximum van 60 mg. De dosering dient voorzichtig verhoogd te worden om er zeker van te zijn dat u de laagst mogelijke effectieve dosering ontvangt. Het kan zijn dat u zich niet meteen beter voelt na aanvang van uw geneesmiddel voor depressie. Dit is normaal aangezien een verbetering van de depressieve symptomen pas na de eerste paar weken kunnen optreden. De behandeling met een antidepressivum moet tenminste zes maanden worden voortgezet.
- **Boulimie nervosa:** De aanbevolen dosering is 60 mg per dag.
- **Obsessief-compulsieve stoornis (OCS):** De aanbevolen dosering is 20 mg per dag. Uw arts zal de dosering volgen en zo nodig de dosering aanpassen na 2 weken na de start van de behandeling. Eventueel kan de dosis geleidelijk verhoogd worden tot een maximum van 60 mg. Indien geen verbetering wordt gezien binnen 10 weken, dient behandeling met (Fantasienaar®) te worden heroverwogen.
- **Kinderen en adolescenten van 8 tot 18 jaar met depressie:** De behandeling dient gestart en gevolgd te worden onder specialistische supervisie. De aanvangsdosis is 10 mg/dag (gegeven als 2,5 ml van de (Fantasienaar®) drank). Na één tot twee weken kan uw arts de dosering verhogen naar 20 mg/dag. De dosering dient voorzichtig verhoogd te worden om er zeker van te zijn dat u de laagst mogelijke effectieve dosering ontvangt. Laaggewicht kinderen kunnen een lagere dosering nodig hebben. Uw arts dient de noodzaak van voortzetting van de behandeling te bekijken na 6 maanden. Indien er geen verbeteringen bij u zijn, dient uw behandeling opnieuw beoordeeld te worden.

Indien u tot de ouderen behoort zal uw arts over het algemeen niet meer dan 40 mg per dag voorschrijven. De maximale dosis die de arts zal voorschrijven is 60 mg per dag.

Indien u een verminderde leverfunctie heeft of andere geneesmiddelen gebruikt die een invloed kunnen hebben op fluoxetine, kan de arts een lagere dosis voorschrijven of voorschrijven om (Fantasienaam®) om de dag in te nemen.

#### **Wijze van toediening:**

Meet de juiste hoeveelheid van het geneesmiddel af door middel van gebruik van bijgevoegde maatlepel, spuit of maatbekertje. Drink het daarna op.

#### **Wat u moet doen als u meer van Prozac drank heeft ingenomen dan u zou mogen**

- Wanneer u teveel (Fantasienaam®) drank heeft ingenomen, neem dan onmiddellijk contact op met uw arts, of ga naar de dichtstbijzijnde eerste hulp afdeling van een ziekenhuis.
- Neem de fles (Fantasienaam®) met u mee, indien mogelijk.

Symptomen van overdosering: misselijkheid, braken, stuiptrekkingen, stoornissen van het hart-vaatstelsel (uiteenlopend van onregelmatige hartslag tot hartstilstand), stoornis van de werking van de longen en veranderingen in het centrale zenuwstelsel, variërend van opwinding tot coma.

#### **Wat u moet doen wanneer u bent vergeten (Fantasienaam®) drank in te nemen:**

- Als u een dosis vergeten bent zal (Fantasienaam®) haar werkzaamheid gewoon behouden. U kunt dan weer gewoon de volgende dosis innemen op het voorgeschreven tijdstip. Neem nooit een dubbele dosis (Fantasienaam®) om zo de vergeten dosis in te halen.
- Innemen van uw geneesmiddel elke dag op hetzelfde tijdstip kan u helpen om u het geneesmiddel regelmatig in te nemen.

#### **Als u stopt met inname van (Fantasienaam®) drank**

**Stop (Fantasienaam®) drank niet tenzij uw arts u vertelt om te stoppen.** Het is belangrijk dat u uw geneesmiddel blijft innemen.

- Stop de inname van geneesmiddel niet zonder het uw arts eerst te vragen, ook als u zich beter begint te voelen.
- Zorg ervoor dat u niet zonder uw geneesmiddel komt te zitten.

U kunt de volgende symptomen waarnemen wanneer u stopt met inname van (Fantasienaam®): duizeligheid, tintelende gevoelens zoals pinnen en naalden, slaapstoornissen (levendige dromen, nachtmerries, onmogelijkheid om te slapen); rusteloos gevoel of opgewonden; ongebruikelijke moeheid of zwakte; kwaad voelen; misselijkheid/overgeven (ziek voelen of ziek zijn); tremor (trillen); hoofdpijnen.

De meeste mensen ervaren de symptomen na het stoppen van (Fantasienaam®) mild en ze gaan vanzelf weg na een paar weken. Indien u symptomen waarneemt na stoppen van de behandeling, neem dan contact op met uw arts.

Wanneer u stopt met (Fantasienaam®), zal uw arts u helpen om uw dosering geleidelijk te verminderen binnen 1 tot 2 weken – dit zou moeten helpen om de kans op ontweningsverschijnselen te verminderen.

Als u nog vragen heeft over het gebruik van (Fantasienaam®), vraag dan uw arts of apotheker.

## **4. MOGELIJKE BIJWERKINGEN**

Zoals alle geneesmiddelen kan (Fantasienaam®) bijwerkingen veroorzaken, hoewel niet iedereen ze krijgt.



- Indien u huiduitslag of een allergische reactie krijgt zoals jeuk, gezwollen lippen/tong of piepen/kortademigheid, stop direct met inname van (Fantasienaar®) en waarschuw uw arts.
- Indien u zich rusteloos voelt en het gevoel heeft dat u niet stil kunt zitten of staan, zou u acathisie kunnen hebben; door verhoging van de dosering (Fantasienaar®) kunt u zich nog slechter voelen. **Indien u zich zo voelt, neem contact op met uw arts.**
- **Vertel het uw arts meteen** indien uw huid rood wordt en er zich blaren vormen of gaat vellen. Dit is zeer zeldzaam.

Sommige patiënten hadden:

- Een combinatie van symptomen (bekend als serotonine syndroom) waaronder onverklaarbare koorts met snellere ademhaling of hartslag, zweten, spierstijfheid of trillen, verwardheid, extreme opwinding of slaperigheid (enkel zeldzaam);
- Gevoel van zwakte, sufheid of verwardheid voornamelijk bij ouderen en bij ouderen die diuretica (plastabletten) gebruiken;
- Langdurige en pijnlijke erectie;
- Geïrriteerdheid en extreme opwinding.

**Indien u één van bovenstaande symptomen heeft, dient u direct uw arts te waarschuwen.**

Indien u één van de volgende symptomen heeft of u heeft hier last van, of ze duren enige tijd, waarschuw dan uw arts of apotheker.

**Gehele lichaam** – rillingen, gevoeligheid voor zonlicht, gewichtsverlies.

**Spijverteringsstelsel** - diarree en maagklachten, braken, slechte vertering, slikklachten of veranderde smaakwaarneming of een droge mond. Afwijkende leverfunctie is zeldzaam gerapporteerd, met zeer zeldzame gevallen van leverontsteking (hepatitis) gepaard gaande met geelzucht (gele verkleuring van de huid of ogen)

**Zenuwstelsel** - hoofdpijn, slaapstoornissen of abnormale dromen, duizeligheid, gebrek aan eetlust, vermoeidheid, overdreven goede stemming, ongecontroleerde bewegingen, stuiptrekkingen, extreme rusteloosheid, hallucinaties, ongewoon wild gedrag, verwardheid, opwinding, angst, nervositeit, verminderd concentratievermogen en denkvermogen, paniekaanvallen; of gedachten van zelfmoord of zelfbeschadiging.

**Urinewegen en voortplantingsstelsel stoornissen** - moeilijkheden om te plassen of vaak moeten plassen, geen zin in sex, langdurige erecties, en melkafscheiding.

**Ademhalingsstelsel** - pijnlijke keel, kortademigheid. Longproblemen (waaronder ontstekingsprocessen en overmatige toename van de hoeveelheid bindweefsel in de longen (fibrose)) zijn zelden gemeld.

**Andere** – haarverlies, geeuwen, vertroebeld zicht, onverklaarbare blauwe plekken of bloedingen, zweten, opvliegers, duizelig voelen bij opstaan, of gewrichts of spierpijn, lage concentraties natrium in het bloed.

De meeste van deze bijwerkingen verdwijnen gewoonlijk wanneer de behandeling wordt voortgezet.

**Extra bijwerkingen bij kinderen en adolescenten (8-18 jaar)** – fluoxetine kan de groei vertragen of mogelijk de seksuele ontwikkeling vertragen.

(Fantasienaar®) drank bevat suiker wat schadelijk kan zijn voor de tanden.

Wanneer één van de bijwerkingen ernstig wordt of in geval er bij u een bijwerking optreedt die niet in deze bijsluiters is vermeld, raadpleeg dan uw arts of apotheker.

## **5. HOE BEWAART U (FANTASIENAAM®) DRANK**

Houd het geneesmiddel buiten bereik en het zicht van kinderen.

Gebruik (Fantasienaar®) drank niet meer na de vervaldatum die staat vermeld op de verpakking na “exp.”. De vervaldatum verwijst naar de laatste dag van de maand.

Niet bewaren boven 25 °C.

Geneesmiddelen dienen niet weggegooid te worden via het afvalwater of met huishoudelijk afval. Vraag uw apotheker wat u moet doen wanneer ze niet meer nodig zijn. Deze maatregelen zullen helpen bij de bescherming van het milieu.

## **6. AANVULLENDE INFORMATIE**

### **Wat bevat (Fantasienaar®) drank**

- Het werkzame bestanddeel is fluoxetine hydrochloride. (Fantasienaar®) drank bevat 20 mg fluoxetine per 5 ml.
- De andere bestanddelen (hulpstoffen) zijn: benzoëzuur, sucrose, glycerine, N+A Mint 587.207 (bevat 0,23% alcohol) en gezuiverd water.

### **Hoe ziet (Fantasienaar®) drank er uit en de inhoud van de verpakking**

<[nationaal te implementeren]>

### **Registratiehouder en fabrikant**

<[Zie Bijlage I - nationaal te implementeren]>

### **Dit geneesmiddel is geregistreerd in lidstaten van de EEA onder de volgende namen:**

Oostenrijk: Fluctine

België, Frankrijk, Ierland, Italië, Luxemburg, Nederland, Portugal, Spanje, UK: Prozac

Duitsland: Fluctin

Griekenland: Ladose

Zweden: Fontex

<[Zie Bijlage I - nationaal te implementeren]>

### **Deze bijsluiter werd voor de laatste keer goedgekeurd in**

<[nationaal te implementeren]>

**BIJLAGE IV**  
**VOORWAARDEN VERBONDEN AAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL**  
**BRENGEN**

De nationale bevoegde instanties, die worden gecoördineerd door de rapporterende lidstaat, zien erop toe dat aan de volgende voorwaarden wordt voldaan door de houders van een vergunning voor het in de handel brengen:

## **1. Toxicologische studies:**

De vergunninghouder voert de volgende studies uit en maakt de resultaten bekend aan de rapporterende lidstaat:

- Een studie met jonge ratten om de neurohormonale toestand te beoordelen van de hypothalamische-hypofyse-gonadale as (HPG-as) tijdens de seksuele rijping van jonge mannelijke en vrouwelijke CD-ratten die fluoxetine krijgen toegediend.
- Een studie met jonge ratten om de ontwikkeling en de potentiële reversibiliteit van testiculaire toxiciteit te typeren (d.w.z. neurohormonale en histopathologische beoordelingen) bij jonge mannelijke CD-ratten die fluoxetine krijgen toegediend.
- Een studie met jonge ratten om de effecten op bepaalde emotionele gedragingen te typeren. In deze studie wordt fluoxetine toegediend aan CD-ratten van postnatale dag 33 tot postnatale dag 62 met beoordelingen in de “elevated zero maze”, de “forced swimming” test en de “prepulse inhibition”test, eenmaal tijdens de behandeling en twee maanden na de behandeling.

## **2. Klinische beoordeling van het effect van fluoxetine op de seksuele rijping**

- Toekomstige placebogecontroleerde studie van het National Institute of Mental Health (NIMH): De vergunninghouders hebben zich ertoe verbonden te bekijken of het mogelijk is de beoordeling van het effect van fluoxetine op de seksuele rijping van kinderen in de leeftijd van 8 tot 12 op te nemen in het protocol dat momenteel ontwikkeld wordt onder auspiciën van het NIMH in de Verenigde Staten, alsmede met de onderzoekers van gedachten te wisselen over het verbeteren van de opzet van de studie door de duur van de follow-up te verlengen en het aantal patiënten in de hoogste leeftijdscategorie in deze studie te verhogen. De vergunninghouders hebben toegezegd dit protocol zodra het beschikbaar is toe te zenden aan de rapporterende lidstaat.

De vergunninghouders hebben toegezegd nader te onderzoeken of de bestaande registers in lidstaten gebruikt kunnen worden voor het beschikbaar maken van evalueerbare gegevens over de effecten van fluoxetine op de seksuele rijping.