

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Fluoxetin dura 20 mg, Hartkapseln

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Kapsel enthält 20 mg Fluoxetin als Fluoxetinhydrochlorid.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Jede Kapsel enthält 139,64 mg Lactose.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapsel

Hartgelatine kapsel mit opakem, hellgrünem Unterteil und opakem, violetterem Oberteil; Aufdruck „FL20“ auf dem Unterteil und „α“ auf dem Oberteil mit schwarzer Tinte.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Erwachsene:

Episoden einer Major Depression.

Zwangsstörung.

Bulimia nervosa (Bulimie): Fluoxetin ist nur als Ergänzung zu einer Psychotherapie angezeigt zur Reduktion von Essattacken und selbstinduziertem Erbrechen.

Kinder und Jugendliche, 8 Jahre alt und älter:

Mittelgradige bis schwere Episoden einer Major Depression, wenn die Depression nach 4–6 Sitzungen nicht auf eine psychologische Behandlung anspricht. Ein antidepressives Arzneimittel sollte einem Kind oder jungen Menschen mit mittelgradiger bis schwerer Depression nur in Verbindung mit einer gleichzeitigen psychologischen Behandlung gegeben werden.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Episoden einer Major Depression:

Erwachsene und ältere Patienten: Die empfohlene Dosis beträgt 20 mg/Tag. Die Dosis sollte innerhalb von 3 bis 4 Wochen nach Behandlungsbeginn und danach, wenn es klinisch angezeigt ist, überprüft und, falls erforderlich, angepasst werden. Obwohl bei höheren Dosen die Möglichkeit von unerwünschten Wirkungen zunimmt, kann die Dosis bei einigen Patienten, die ungenügend auf 20 mg ansprechen, schrittweise bis auf höchstens 60 mg erhöht werden (siehe Abschnitt 5.1).

Dosisanpassungen sollten sorgfältig individuell für den einzelnen Patienten erfolgen, damit der Patient die niedrigste wirksame Dosis erhält.

Patienten mit einer Depression sollten über einen ausreichenden Zeitraum von mindestens 6 Monaten behandelt werden, um sicher zu gehen, dass sie symptomfrei sind.

Zwangsstörung:

Erwachsene und ältere Patienten: Die empfohlene Dosis beträgt 20 mg/Tag. Obwohl bei höheren Dosen die Möglichkeit von

unerwünschten Wirkungen zunimmt, kann die Dosis bei einigen Patienten, die nach zwei Wochen ungenügend auf 20 mg ansprechen, schrittweise bis auf höchstens 60 mg erhöht werden.

Wenn es innerhalb von 10 Wochen nicht zu einer Besserung kommt, muss die Behandlung mit Fluoxetin überdacht werden. Wenn der Patient gut auf die Behandlung angesprochen hat, kann die Behandlung mit einer individuell angepassten Dosis fortgesetzt werden. Es gibt keine systematischen Studien zu der Frage, wie lange die Behandlung mit Fluoxetin fortgesetzt werden sollte. Da es sich bei der Zwangsstörung um eine chronische Erkrankung handelt, ist es vernünftig bei Patienten, die auf die Behandlung angesprochen haben, die Behandlung über 10 Wochen hinaus fortzusetzen. Die Dosis sollte sorgfältig für den einzelnen Patienten angepasst werden, damit der Patient die niedrigste wirksame Dosis erhält. Die Notwendigkeit der Behandlung sollte von Zeit zu Zeit überprüft werden. Einige Kliniker empfehlen eine begleitende Verhaltenstherapie bei Patienten, die gut auf die Pharmakotherapie angesprochen haben.

Langzeitwirksamkeit (mehr als 24 Wochen) wurde bei der Zwangsstörung nicht nachgewiesen.

Bulimia nervosa:

Erwachsene und ältere Patienten: Die empfohlene Dosis beträgt 60 mg/Tag. Die Langzeitwirksamkeit (über mehr als 3 Monate) von Fluoxetin bei Bulimia nervosa wurde nicht nachgewiesen.

Alle Anwendungsgebiete:

Erwachsene:

Die empfohlene Dosis kann erhöht oder gesenkt werden. Dosierungen über 80 mg/Tag wurden nicht systematisch untersucht.

Nach Absetzen der Behandlung lässt sich der Arzneimittelwirkstoff über Wochen im Körper nachweisen. Dies ist zu Beginn oder bei Absetzen einer Behandlung zu berücksichtigen.

Kinder und Jugendliche, 8 Jahre und älter (mittelgradige bis schwere Episoden einer Major Depression):

Die Behandlung sollte unter der Aufsicht eines Spezialisten begonnen und von diesem überwacht werden. Die Anfangsdosis beträgt 10 mg/Tag. Die Dosis sollte vorsichtig auf den Einzelfall abgestimmt eingestellt werden, damit der Patient die niedrigste wirksame Dosis erhält.

Nach ein bis zwei Wochen kann die Dosis auf 20 mg/Tag erhöht werden. Es gibt nur sehr wenige Erfahrungen aus klinischen Prüfungen mit täglichen Dosen über 20 mg. Es gibt nur begrenzte Erfahrungen mit Behandlungen von mehr als 9 Wochen.

Kinder mit niedrigem Gewicht:

Bei Kindern mit niedrigerem Gewicht kann die therapeutische Wirkung aufgrund der höheren Plasmaspiegel schon mit niedrigeren Dosen erreicht werden (siehe Abschnitt 5.2).

Bei Kindern, die auf die Behandlung ansprechen, sollte nach 6 Monaten die Notwendigkeit für eine Fortsetzung der Behandlung überprüft werden. Wird innerhalb von 9 Wochen keine klinische Besserung erreicht, sollte die Behandlung überdacht werden.

Ältere Patienten:

Dosissteigerungen sollten mit Vorsicht erfolgen; die tägliche Dosis sollte im Allgemeinen 40 mg nicht überschreiten. Die empfohlene Höchstdosis beträgt 60 mg/Tag.

Leberfunktionsstörungen:

Eine niedrigere Dosis oder ein längeres Dosierungsintervall (z. B. 20 mg jeden zweiten Tag) sollte bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion (siehe Abschnitt 5.2) und bei Patienten unter Begleitbehandlung mit Substanzen, die zu Wechselwirkungen mit Fluoxetin führen können (siehe Abschnitt 4.5) in Erwägung gezogen werden.

Absetzreaktionen bei Beendigung einer Behandlung mit Fluoxetin:

Ein plötzliches Absetzen der Behandlung sollte vermieden werden. Bei Beendigung einer Behandlung mit Fluoxetin sollte die Dosis über einen Zeitraum von mindestens ein bis zwei Wochen schrittweise reduziert werden, um das Risiko von Absetzreaktionen zu verringern (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8). Falls nach einer Dosisverringern oder Absetzen des Arzneimittels stark beeinträchtigende Absetzerscheinungen auftreten, sollte erwogen werden, wieder die zuletzt eingenommene Dosis erneut einzunehmen, um diese dann nach Anweisung des Arztes in nunmehr kleineren Schritten zu reduzieren.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Fluoxetin kann als Einzeldosis oder auf mehrere Dosen verteilt zu oder zwischen den Mahlzeiten eingenommen werden.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Fluoxetin darf nicht zusammen mit irreversiblen, nicht-selektiven Monoaminoxidase-Hemmern (z. B. Iproniazid) eingenommen werden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

Fluoxetin darf nicht zusammen mit Metoprolol, welches bei Herzinsuffizienz angewendet wird, eingenommen werden (siehe Abschnitt 4.5).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren:

Suizidale Verhaltensweisen (Suizidversuch und Suizidgedanken) sowie Feindseligkeit (vorwiegend Aggressivität, oppositionelles Verhalten und Wut) wurden in klinischen Studien häufiger bei mit Antidepressiva behandelten Kindern und Jugendlichen beobachtet, als bei Kindern und Jugendlichen, die mit Placebo behandelt wurden. Fluoxetin darf bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 8 bis 18 Jahren nur zur Behandlung von mittelgradigen bis schweren Episoden einer Major Depression und nicht bei

anderen Indikationen angewendet werden. Sollte aufgrund klinischer Notwendigkeit dennoch die Entscheidung für eine Behandlung getroffen werden, ist der Patient im Hinblick auf das Auftreten suizidaler Symptome sorgfältig zu überwachen. Darüber hinaus gibt es nur begrenzte Langzeitdaten zur Unbedenklichkeit bei Kindern und Jugendlichen in Bezug auf Wachstum, sexuelle Entwicklung sowie kognitive und emotionale Entwicklungen und Verhaltensentwicklungen (siehe Abschnitt 5.3).

In einer klinischen Studie über 19 Wochen wurde bei Kindern und Jugendlichen, die mit Fluoxetin behandelt wurden, eine verringerte Zunahme an Körpergröße und Gewicht festgestellt (siehe Abschnitt 5.1). Es ist nicht untersucht, ob es eine Auswirkung auf das Erreichen der normalen Körpergröße im Erwachsenenalter gibt. Die Möglichkeit einer Verzögerung der Pubertät kann nicht ausgeschlossen werden (siehe Abschnitte 5.3 und 4.8). Wachstum und pubertäre Entwicklung (Körpergröße, Gewicht, Tanner Stadium) sollten deshalb während und nach einer Behandlung mit Fluoxetin überwacht werden. Bei einer Verzögerung sollte die Überweisung an einen Kinderarzt erwogen werden.

In klinischen Studien an Kindern wurden häufig Manien und Hypomanien berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Daher wird eine regelmäßige Beobachtung hinsichtlich des Auftretens einer Manie/Hypomanie empfohlen. Fluoxetin muss bei jedem Patienten abgesetzt werden, der in eine manische Phase kommt.

Es ist wichtig, dass der verschreibende Arzt die Risiken und den Nutzen der Behandlung sorgfältig mit dem Kind/jungen Menschen und/oder seinen Eltern bespricht.

Suizid/Suizidgedanken oder klinische Verschlechterung

Depression ist mit einem erhöhten Risiko für das Auftreten von Suizidgedanken, von selbstschädigendem Verhalten und Suiziden (suizidalen Ereignissen) verbunden. Dieses Risiko dauert an, bis es zu einer signifikanten Besserung kommt. Da die Besserung der Symptomatik nicht während den ersten Wochen der Behandlung auftritt, sollten Patienten bis zum Eintritt der Besserung engmaschig überwacht werden. Es ist allgemeine klinische Erfahrung, dass das Suizidrisiko in den frühen Stadien einer Besserung steigen kann.

Andere psychiatrische Erkrankungen, für die Fluoxetin verschrieben wird, können ebenso mit einem erhöhten Risiko für suizidale Ereignisse einhergehen. Zusätzlich können diese Erkrankungen zusammen mit einer Major Depression auftreten. Bei Behandlung anderer psychiatrischer Erkrankungen sollen daher die gleichen Vorsichtsmaßnahmen eingehalten werden wie bei der Behandlung einer Major Depression.

Bei Patienten mit suizidalen Ereignissen in der Anamnese oder solchen, die vor Beginn der Therapie stark suizidgefährdet waren, ist das Risiko von Selbstmordgedanken oder -versuchen erhöht. Diese Patienten sollten daher während der Behandlung besonders sorgfältig überwacht werden.

Eine Meta-Analyse von Placebo-kontrollierten klinischen Studien mit Antidepressiva bei erwachsenen Patienten mit psychiatrischen Erkrankungen zeigte, dass Patienten unter Antidepressiva, die jünger als 25 Jahre sind, ein erhöhtes Suizidrisiko im Vergleich zu Placebo hatten.

Eine sorgfältige Überwachung der Patienten, vor allem jener, die ein erhöhtes Risiko aufweisen, sollte im Speziellen bei Therapiebeginn und bei nachfolgenden Dosisänderungen durchgeführt werden. Patienten (und deren Betreuer) sollen auf die Notwendigkeit aufmerksam gemacht werden, jede klinische Verschlechterung, suizidales Verhalten oder Suizidgedanken und ungewöhnliche Verhaltensänderungen sorgsam zu überwachen und bei Auftreten derartiger Symptome unverzüglich medizinischen Rat zu suchen.

Kardiovaskuläre Auswirkungen

Nach der Markteinführung wurden Fälle von QT-Intervall-Verlängerung und ventrikulärer Arrhythmie, einschließlich Torsade de Pointes, berichtet (siehe Abschnitte 4.5, 4.8 und 4.9).

Fluoxetin sollte mit Vorsicht angewendet werden bei Patienten mit Voraussetzungen wie einem angeborenen Long-QT-Syndrom, einer positiven Familienanamnese für QT-Zeit-Verlängerung oder anderen klinischen Voraussetzungen, die für Arrhythmien prädisponieren (z. B. Hypokaliämie und Hypomagnesiämie, Bradykardie, akuter Herzinfarkt oder dekompensiertes Herzinsuffizienz) bzw. einer erhöhten Fluoxetin-Exposition (z. B. Leberfunktionsstörung) oder gleichzeitiger Verwendung von Arzneimitteln, die eine QT-Zeit-Verlängerung und/oder Torsades de Pointes induzieren (siehe Abschnitt 4.5).

Wenn Patienten mit einer stabilen Herzerkrankung behandelt werden, sollte eine EKG-Kontrolle in Erwägung gezogen werden, bevor die Behandlung gestartet wird.

Sollten während der Behandlung mit Fluoxetin Anzeichen einer kardialen Arrhythmie auftreten, sollte die Behandlung unterbrochen und ein EKG gemacht werden.

Irreversible, nicht-selektive Monoaminoxidase-Hemmer (z. B. Iproniazid)

Es wurden einige Fälle von schwerwiegenden und manchmal tödlichen Reaktionen bei Patienten, die einen selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) zusammen mit einem irreversiblen, nichtselektiven Monoaminoxidase-Hemmer (MAOI) eingenommen haben, berichtet.

In diesen Fällen kam es zu Erscheinungen wie bei einem Serotoninsyndrom (dieses kann mit einem malignen neuroleptischen Syndrom verwechselt (oder als solches diagnostiziert) werden). Cyproheptadin oder Dantrolen können bei Patienten mit solchen Reaktionen von Nutzen sein. Zu den Symptomen einer Wechselwirkung mit einem MAOI gehören: Hyperthermie, Muskelstarre, Myoklonus, Instabilität des autonomen Nervensystems mit möglicherweise schnellen Schwankungen von Puls und Atmung sowie Veränderungen des psychischen Zustandes einschließlich Verwirrtheit, Reizbarkeit und extremer Agitiertheit fortschreitend bis zu Delirium und Koma.

Daher darf Fluoxetin nicht zusammen mit einem irreversiblen, nicht-selektiven MAOI angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3). Aufgrund des zwei Wochen andauernden Effekts der irreversiblen, nicht-selektiven MAOIs, sollte die Behandlung mit Fluoxetin erst 2 Wochen nach dem Absetzen derselben begonnen werden. Ebenso sollten nach dem Ende einer Behandlung mit Fluoxetin mindestens 5 Wochen vergehen, bevor die Behandlung mit einem irreversiblen, nicht-selektiven MAOI begonnen wird.

Serotoninsyndrom oder malignes neuroleptisches Syndrom

Selten wurde im Zusammenhang mit einer Fluoxetin-Behandlung über die Entwicklung eines Serotoninsyndroms oder Ereignisse berichtet, die einem malignen neuroleptischen Syndrom ähnelten, besonders, wenn Fluoxetin zusammen mit anderen serotonergen (unter anderem L-Tryptophan) und/oder neuroleptischen Arzneimitteln gegeben wurde (siehe Abschnitt 4.5). Da diese Syndrome zu möglicherweise lebensbedrohlichen Zuständen führen können, sollte beim Auftreten solcher Ereignisse (charakterisiert durch das gemeinsame Auftreten von Symptomen wie Hyperthermie, Muskelstarre, Myoklonus, autonome Instabilität mit möglicherweise schnellen Schwankungen von Puls und Atmung sowie Veränderungen des psychischen Zustandes einschließlich Verwirrtheit, Reizbarkeit und extremer Agitiertheit fortschreitend bis zu Delirium und Koma) die Behandlung mit Fluoxetin abgesetzt und eine unterstützende symptomatische Behandlung eingeleitet werden.

Manie

Antidepressiva sollten bei Patienten mit einer Manie/Hypomanie in der Anamnese mit Vorsicht angewendet werden. Wie bei allen Antidepressiva muss Fluoxetin abgesetzt werden, wenn ein Patient eine manische Phase entwickelt.

Blutungen

Im Zusammenhang mit SSRIs gibt es Berichte über Hautblutungen wie Ekchymose und Purpura. Während der Behandlung mit Fluoxetin wurde gelegentlich über Ekchymose berichtet. Andere Blutungen (z. B. gynäkologische Blutungen, Magen-Darm-Blutungen und andere Haut- oder Schleimhautblutungen) wurden selten berichtet. Bei Patienten, die SSRIs einnehmen, wird besonders zur Vorsicht geraten bei der gleichzeitigen Anwendung von oralen Antikoagulantien, Arzneimitteln von denen bekannt ist, dass sie die Plättchenfunktion beeinflussen (z. B. atypische Neuroleptika wie Clozapin, Phenothiazine, die meisten trizyklischen Antidepressiva, Acetylsalicylsäure, nichtsteroidale Antirheumatika) oder von anderen Substanzen, die das Blutungsrisiko erhöhen, sowie bei Patienten mit Blutungs-erkrankungen in der Anamnese (siehe Abschnitt 4.5).

SSRI/SRNI können das Risiko einer postpartalen Hämorrhagie erhöhen (siehe Abschnitte 4.6 und 4.8).

Krampfanfälle

Krampfanfälle sind ein mögliches Risiko bei Antidepressiva. Daher sollte, wie bei anderen Antidepressiva, bei Patienten mit

Krampfanfällen in der Anamnese eine Behandlung mit Fluoxetin nur mit Vorsicht begonnen werden. Treten bei einem Patienten Krampfanfälle neu auf oder nimmt die Häufigkeit von Krampfanfällen zu, muss die Behandlung abgebrochen werden. Eine Behandlung mit Fluoxetin sollte bei Patienten mit instabilen Anfallsleiden/Epilepsie vermieden werden. Patienten mit einer gut eingestellten Epilepsie müssen sorgfältig überwacht werden (siehe Abschnitt 4.5).

Elektrokrampftherapie (EKT)

Es gibt seltene Berichte über verlängerte Krampfanfälle bei Patienten, die während einer Behandlung mit Fluoxetin eine Elektrokrampftherapie erhalten. Daher ist Vorsicht geboten.

Tamoxifen

Fluoxetin, ein starker Inhibitor von CYP2D6, kann zu einer reduzierten Konzentration von Endoxifen, einem der wichtigsten aktiven Metaboliten von Tamoxifen, führen. Daher sollte Fluoxetin wann immer möglich während einer Tamoxifen-Behandlung vermieden werden (siehe Abschnitt 4.5).

Akathisie/psychomotorische Unruhe

Im Zusammenhang mit der Anwendung von Fluoxetin kam es zur Entwicklung von Akathisien, die charakterisiert sind durch eine subjektiv unangenehme oder als quälend erlebte Ruhelosigkeit und Notwendigkeit sich zu bewegen, oft zusammen mit einer Unfähigkeit still zu sitzen oder still zu stehen. Dies tritt am ehesten während der ersten Behandlungswochen auf. Für Patienten, bei denen solche Symptome auftreten, kann eine Dosiserhöhung schädlich sein.

Diabetes

Bei Patienten mit Diabetes kann die Behandlung mit einem SSRI die Blutzuckereinstellung beeinflussen. Während der Behandlung mit Fluoxetin sind Hypoglykämien aufgetreten, nach Beendigung der Behandlung kam es zu Hyperglykämien. Es kann notwendig sein, die Dosis des Insulins und/oder des oralen Antidiabetikums anzupassen.

Leber-/Nierenfunktion

Fluoxetin wird weitgehend in der Leber metabolisiert und über die Nieren ausgeschieden. Bei Patienten mit deutlich eingeschränkter Leberfunktion wird eine niedrigere Dosis, z.B. die Einnahme an jedem zweiten Tag empfohlen. Wurde Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion (GFR < 10 ml/Min), die eine Dialyse brauchten, 2 Monate lang 20 mg Fluoxetin täglich gegeben, so unterschieden sich die Plasmaspiegel von Fluoxetin und Norfluoxetin nicht von denen in der Kontrollgruppe mit normaler Nierenfunktion.

Ausschlag und allergische Reaktionen

Ausschlag, anaphylaktoide Reaktionen und fortschreitende, manchmal schwerwiegende systemische Reaktionen (betroffen sind Haut, Niere, Leber oder Lunge) wurden berichtet. Wenn ein Ausschlag oder andere allergische Erscheinungen auftreten, für die keine andere Ursache erkennbar ist, muss Fluoxetin abgesetzt werden.

Gewichtsverlust

Bei Patienten, die Fluoxetin nehmen, kann es zu Gewichtsverlust kommen, der im

Allgemeinen im Verhältnis zum Ausgangsgewicht steht.

Sexuelle Funktionsstörung

Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI)/Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SNRI) können Symptome einer sexuellen Funktionsstörung verursachen (siehe Abschnitt 4.8). Es wurden lang anhaltende sexuelle Funktionsstörungen berichtet, bei denen die Symptome trotz der Absetzung von SSRI/SNRI bestehen blieben.

Absetzreaktionen bei Beendigung einer Behandlung mit einem Serotonin-Wiederaufnahmehemmer

Absetzreaktionen treten bei einer Beendigung der Behandlung häufig auf, besonders wenn die Behandlung plötzlich abgebrochen wird (siehe Abschnitt 4.8). In klinischen Prüfungen traten sowohl in der Fluoxetin Gruppe als auch in der Placebo Gruppe bei 60% der Patienten nach Absetzen der Behandlung Nebenwirkungen auf. Von diesen Nebenwirkungen waren 17% in der Fluoxetin Gruppe und 12% in der Placebo Gruppe schwerwiegend.

Das Risiko von Absetzreaktionen kann von mehreren Faktoren abhängen, einschließlich Dauer der Behandlung, Dosis und Geschwindigkeit der Dosisreduktion. Schwindelgefühl, Empfindungsstörungen (einschließlich Parästhesien), Schlafstörungen (einschließlich Schlaflosigkeit und intensiver Träume), Schwäche, Erregtheit oder Angst, Übelkeit und/oder Erbrechen, Zittern und Kopfschmerzen sind die am häufigsten berichteten Reaktionen. Im Allgemeinen sind diese Symptome leicht bis mäßig schwer, bei einigen Patienten können sie schwerwiegend sein. Sie treten normalerweise innerhalb der ersten Tage nach Absetzen der Behandlung auf. Im Allgemeinen bilden sich diese Symptome von selbst zurück und klingen innerhalb von 2 Wochen ab.

Bei einigen Personen können sie länger anhalten (2–3 Monate oder länger). Es wird daher empfohlen, bei einer Beendigung der Behandlung mit Fluoxetin die Dosis über einen Zeitraum von mindestens ein bis zwei Wochen schrittweise zu reduzieren, entsprechend den Bedürfnissen des Patienten (siehe Abschnitt 4.2).

Mydriasis (Pupillenerweiterung)

Im Zusammenhang mit einer Fluoxetin-Behandlung wurde von Mydriasis berichtet; daher muss bei Patienten mit erhöhtem Augeninnendruck oder mit dem Risiko eines akuten Engwinkelglaukoms Fluoxetin mit Vorsicht verschrieben werden.

Dieses Arzneimittel enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Fluoxetin dura nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Halbwertszeit: Die langen Eliminationshalbwertszeiten von Fluoxetin und Norfluoxetin (siehe Abschnitt 5.2) sollten bei der Möglichkeit von pharmakodynamischen oder pharmakokinetischen Wechselwirkungen

beachtet werden (z. B. beim Umstellen von Fluoxetin auf ein anderes Antidepressivum).

Kontraindikationen

Irreversible, nicht-selektive Monoaminoxidase-Hemmer (z. B. Iproniazid): Es wurden einige Fälle von schwerwiegenden und manchmal tödlichen Reaktionen bei Patienten, die einen selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) zusammen mit einem irreversiblen, nicht-selektiven Monoaminoxidase-Hemmer (MAOI) eingenommen haben, berichtet.

In diesen Fällen kam es zu Erscheinungen wie bei einem Serotoninsyndrom (dieses kann mit einem malignen neuroleptischen Syndrom verwechselt (oder als solches diagnostiziert) werden). Cyproheptadin oder Dantrolen können bei Patienten mit solchen Reaktionen von Nutzen sein. Zu den Symptomen einer Wechselwirkung mit einem MAOI gehören: Hyperthermie, Muskelstarre, Myoklonus, Instabilität des autonomen Nervensystems mit möglicherweise schnellen Schwankungen von Puls und Atmung sowie Veränderungen des psychischen Zustandes einschließlich Verwirrtheit, Reizbarkeit und extremer Agitiertheit fortschreitend bis zu Delirium und Koma.

Daher darf Fluoxetin nicht zusammen mit einem irreversiblen, nicht-selektiven MAOI angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3). Aufgrund des zwei Wochen andauernden Effekts der irreversiblen, nicht-selektiven MAOIs, sollte die Behandlung mit Fluoxetin erst 2 Wochen nach dem Absetzen derselben begonnen werden. Ebenso sollten nach dem Ende einer Behandlung mit Fluoxetin mindestens 5 Wochen vergehen, bevor die Behandlung mit einem irreversiblen, nicht-selektiven MAOI begonnen wird.

Metoprolol, eingesetzt bei Herzinsuffizienz:

Das Risiko von Metoprolol-Nebenwirkungen einschließlich exzessiver Bradykardie kann aufgrund einer Inhibierung im Metoprololstoffwechsel durch Fluoxetin erhöht sein (siehe Abschnitt 4.3).

Nicht-empfohlene Kombinationen

Tamoxifen: Eine pharmakokinetische Interaktion zwischen CYP2D6 Inhibitoren und Tamoxifen mit 65–75%iger Reduktion der Plasmaspiegel von Endoxifen, einer der aktiveren Formen von Tamoxifen, wurde in der Literatur beschrieben. Eine reduzierte Wirksamkeit von Tamoxifen wurde bei gleichzeitiger Anwendung mit einigen SSRI Antidepressiva in einigen Studien berichtet. Da eine reduzierte Wirkung von Tamoxifen nicht ausgeschlossen werden kann, sollte eine gleichzeitige Anwendung mit starken CYP2D6 Inhibitoren (einschließlich Fluoxetin) wann immer möglich vermieden werden (siehe Abschnitt 4.4).

Alkohol: In gezielten Untersuchungen hat Fluoxetin den Alkoholspiegel im Blut nicht erhöht und die Wirkungen des Alkohols nicht verstärkt. Es wird jedoch geraten, während der Behandlung mit einem SSRI keinen Alkohol zu trinken.

MAO-A-Hemmer, einschließlich Moclobemid, Linezolid und Methylthioniumchlorid (Methylenblau): Risiko eines Serotoninsyndroms, einschließlich Diarrhö, Tachykardie, Schwitzen, Tremor, Verwirrtheit

oder Koma. Wenn die kombinierte Behandlung mit Fluoxetin und MAO-A-Hemmern nicht vermieden werden kann, sollte sie unter engmaschiger Überwachung stattfinden. Die Behandlung sollte mit der niedrigsten empfohlenen Dosis der jeweiligen Wirkstoffe initiiert werden (siehe Abschnitt 4.4). Die Behandlung mit Fluoxetin kann nach Absetzen eines reversiblen MAO-A-Hemmers (z. B. Moclobemid) direkt am folgenden Tag begonnen werden.

Mequitazin: Fluoxetin hemmt die Stoffwechselung von Mequitazin und kann so zu erhöhtem Nebenwirkungsrisiko durch Mequitazin (wie QT-Intervallverlängerung) führen.

Vorsicht ist bei folgenden Kombinationen geboten:

Phenytoin: Bei der Kombination von Phenytoin mit Fluoxetin wurden Veränderungen der Phenytoin-Serumspiegel beobachtet. In einigen Fällen kam es zu toxischen Manifestationen. Konservative Titrationsschemata für die Begleitbehandlung und eine Überwachung des klinischen Status des Patienten sind in Erwägung zu ziehen.

Serotonerge Arzneimittel (Lithium, Tramadol, Triptane, Tryptophan, Selegilin (MAO-B-Hemmer), Johanniskraut (Hypericum perforatum): Es gibt Berichte über schwach ausgeprägte Serotinsyndrome, wenn SSRI zusammen mit anderen Arzneimitteln verabreicht werden, die serotonerge Wirkungen haben. Daher sollte die Kombination von Fluoxetin mit diesen Arzneimitteln nur unter Vorsicht angewendet werden und die Patienten sollten engmaschiger und häufiger klinisch überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4).

Die Anwendung zusammen mit Triptanen birgt das zusätzliche Risiko von koronarer Vasokonstriktion und Hypertonie.

Verlängerung des QT-Intervalls: Pharmakokinetische und pharmakodynamische Studien mit Fluoxetin in Kombination mit anderen Arzneimitteln die das QT-Intervall verlängern, wurden nicht durchgeführt. Eine additive Wirkung von Fluoxetin und diesen Arzneimitteln kann nicht ausgeschlossen werden. Daher sollte die gleichzeitige Gabe von Fluoxetin mit Arzneimitteln, die das QT-Intervall verlängern, wie Antiarrhythmika der Klassen IA und III, Antipsychotika (z. B. Phentiazinderivate, Pimozid, Haloperidol), trizyklische Antidepressiva, bestimmte antimikrobielle Arzneimittel (z. B. Sparfloxacin, Moxifloxacin, Erythromycin IV, Pentamidin), Anti-Malaria Mittel (insbesondere Halofantrin), bestimmte Antihistaminika (Astemizol, Mizolastin), nur unter Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitte 4.4, 4.8 und 4.9).

Arzneimittel, die die Hämostase beeinflussen (orale Antikoagulantien, unabhängig vom Wirkmechanismus, Thrombozytenaggregationshemmer, einschließlich Acetylsalicylsäure und andere NSAR): Risiko verstärkter Blutungen. Klinische Überwachung und häufigere Bestimmung der INR bei oralen Antikoagulantien sollten durchgeführt werden. Eine Dosisreduktion während und nach der Behandlung mit Fluoxetin kann in Erwägung gezogen werden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8). Bei Patienten unter Behandlung mit Warfarin muss die Blutgerinnung zu Beginn oder nach der

Behandlung mit Fluoxetin sorgfältig überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4).

Cyproheptadin: Es gibt Einzelberichte über eine verminderte antidepressive Wirkung von Fluoxetin bei gemeinsamer Gabe mit Cyproheptadin.

Arzneimittel, die Hyponatriämie auslösen: Hyponatriämie ist eine Nebenwirkung von Fluoxetin. Die gleichzeitige Gabe von Arzneimitteln, die in Verbindung mit Hyponatriämie gebracht werden (z. B. Diuretika, Desmopressin, Carbamazepin und Oxcarbazepin) können zu einem erhöhten Nebenwirkungsrisiko führen (siehe Abschnitt 4.8).

Arzneimittel, die die Krampfschwelle verringern: Krampfanfälle sind eine Nebenwirkung von Fluoxetin. Die gleichzeitige Gabe von Arzneimitteln, die die Krampfschwelle verringern könnten (z. B. trizyklische Antidepressiva, andere SSRI, Phentiazine, Butyrophenone, Mefloquin, Chloroquin, Bupropion, Tramadol), könnte zu einem erhöhten Nebenwirkungsrisiko führen.

Andere durch CYP2D6 metabolisierte Arzneimittel: Fluoxetin ist ein potenter Inhibitor des CYP2D6 Enzymes, daher kann die gleichzeitige Behandlung mit anderen Arzneimitteln, die durch dieses Enzym metabolisiert werden, zu Wechselwirkungen führen. Dies ist insbesondere bei solchen Arzneimitteln der Fall, die eine enge therapeutische Breite aufweisen (wie Flecainid, Propafenon und Nebivolol) oder bei denen eine Dosisanpassung erforderlich ist, aber auch bei Atomoxetin, Cabamazepin, trizyklischen Antidepressiva und Risperidon. Diese sollten mit der niedrigsten verfügbaren Dosis initiiert oder daran angepasst werden. Dies kann auch zutreffen, wenn Fluoxetin innerhalb der letzten fünf Wochen eingenommen worden ist.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Einige epidemiologische Studien deuten darauf hin, dass das Risiko für kardiovaskuläre Fehlbildungen des Kindes erhöht ist, wenn die Mutter während des ersten Drittels der Schwangerschaft mit Fluoxetin behandelt wurde. Der Wirkmechanismus ist unbekannt. Aus den Daten ist abzuleiten, dass das Risiko für kardiovaskuläre Fehlbildungen in der Größenordnung von zwei Fällen pro 100 Schwangerschaften unter Fluoxetinbehandlung im Vergleich zu einem Fall pro 100 Schwangerschaften für die Gesamtbevölkerung liegt.

Epidemiologische Daten deuten darauf hin, dass die Anwendung von SSRIs in der Schwangerschaft, vor allem in der Spätschwangerschaft, das Risiko für eine persistierende pulmonale Hypertension bei Neugeborenen (PPHN) erhöhen kann. Das beobachtete Risiko betrug etwa 5 Fälle pro 1000 Schwangerschaften. In der Allgemeinbevölkerung treten 1 bis 2 Fälle pro 1000 Schwangerschaften auf.

Fluoxetin darf in der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, die klinische Verfassung der Patientin erfordert eine Behandlung mit Fluoxetin und rechtfertigt das potenzielle Risiko für den Fötus.

Das abrupte Absetzen der Therapie während einer Schwangerschaft soll vermieden werden (siehe Abschnitt 4.2). Wird Fluoxetin während der Schwangerschaft angewendet, muss besonders während der Spätschwangerschaft und kurz vor der Geburt mit Vorsicht vorgegangen werden, da einige andere Wirkungen bei Neugeborenen berichtet wurden: Irritabilität, Zittern, Muskelhypotonie, anhaltendes Schreien, Schwierigkeiten beim Säugen und Schlafen. Diese Symptome können entweder für serotonerge Wirkungen oder ein Entzugssyndrom sprechen. Der Zeitpunkt des Auftretens und die Dauer der Symptome können mit der langen Halbwertszeit von Fluoxetin (4–6 Tage) und seines wirksamen Metaboliten Norfluoxetin (4–16 Tage) zusammenhängen. Beobachtungsdaten weisen auf ein erhöhtes Risiko (weniger als das 2-fache) für eine postpartale Hämorrhagie infolge einer Exposition gegenüber SSRI/SNRI innerhalb des Monats vor der Geburt hin (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).

Stillzeit

Es ist bekannt, dass Fluoxetin und sein Metabolit Norfluoxetin in der Muttermilch ausgeschieden werden. Bei gestillten Säuglingen wurden Nebenwirkungen berichtet. Wenn eine Behandlung mit Fluoxetin für notwendig gehalten wird, muss überlegt werden, abzustillen. Wird weiterhin gestillt, muss die niedrigste wirksame Dosis von Fluoxetin verschrieben werden.

Fertilität

Daten aus Tierstudien zeigten, dass Fluoxetin die Spermaqualität beeinträchtigen kann (siehe Abschnitt 5.3).

Daten aus Fallberichten bei SSRI-behandelten Menschen zeigten, dass eine Auswirkung auf die Spermaqualität reversibel ist.

Bisher wurde keine Beeinflussung der Fertilität bei Menschen beobachtet.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Fluoxetin hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

Obwohl Fluoxetin bei gesunden Probanden keinen Einfluss auf die psychomotorische Leistungsfähigkeit hatte, kann jedes psychoaktive Arzneimittel das Urteilsvermögen und andere Fähigkeiten beeinträchtigen. Die Patienten sollten angewiesen werden, erst dann Auto zu fahren oder gefährliche Maschinen zu bedienen, wenn sie sicher sind, dass ihre Leistungsfähigkeit nicht eingeschränkt ist.

4.8 Nebenwirkungen

a) Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen bei Patienten, die mit Fluoxetin behandelt wurden, waren Kopfschmerzen, Übelkeit, Schlaflosigkeit, Müdigkeit und Diarrhoe. Schweregrad und Häufigkeit von Nebenwirkungen können im Verlauf der Behandlung abnehmen und führen im Allgemeinen nicht zu einem Abbruch der Behandlung.

b) Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die unten stehende Tabelle führt Nebenwirkungen auf, die bei Fluoxetinbehandlung von Erwachsenen und Kindern und Jugendlichen beobachtet wurden. Einige dieser Nebenwirkungen treten auch bei anderen SSRI auf.

Die folgenden Häufigkeiten wurden aus klinischen Studien an Erwachsenen (n = 9297) sowie Spontanberichten berechnet.

Geschätzte Häufigkeiten: Sehr häufig (≥ 1/10), Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10), Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100) und Selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000).

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Siehe Tabelle

c) Beschreibung einzelner ausgewählter Nebenwirkungen

Suizidgedanken/suizidale Gedanken oder klinische Verschlechterung: Fälle von suizidalen Gedanken und suizidalem Verhalten während der Therapie mit Fluoxetin oder kurze Zeit nach Beendigung der Behandlung sind berichtet worden (siehe Abschnitt 4.4).

Knochenfrakturen: In epidemiologischen Studien, die hauptsächlich mit Patienten durchgeführt wurden, die 50 Jahre oder älter waren, wurde bei denen, die mit Selektiven Serotonin-Wiederaufnahme-Inhibitoren (SSRIs) oder Trizyklischen Antidepressiva (TCA) behandelt wurden, ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von Knochenbrüchen beobachtet. Der Mechanismus, der zu diesem Risiko führt, ist nicht bekannt.

Absetzreaktionen bei Beendigung einer Behandlung mit Fluoxetin:

Absetzreaktionen treten bei einer Beendigung der Behandlung häufig auf. Schwindelgefühl, Empfindungsstörungen (einschließlich Parästhesien), Schlafstörungen (einschließlich Schlaflosigkeit und Alpträumen), Schwäche, Erregtheit oder Angst, Übelkeit und/oder Erbrechen, Zittern und Kopfschmerzen sind die am häufigsten berichteten Reaktionen. Im Allgemeinen sind diese Symptome leicht bis mäßig schwer und gehen von selbst zurück, bei einigen Patienten können sie jedoch schwerwiegend sein und/oder länger bestehen bleiben (siehe Abschnitt 4.4). Es wird daher geraten, wenn eine Behandlung mit Fluoxetin nicht mehr erforderlich ist, die Dosis schrittweise zu reduzieren (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

d) Kinder und Jugendliche (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1)

Nebenwirkungen, die speziell in dieser Population oder mit einer anderen Häufigkeit beobachtet wurden sind anschließend beschrieben. Die Häufigkeit basiert auf klinischen Studien mit pädiatrischen Patienten (n = 610).

In klinischen Studien an Kindern wurden suizidales Verhalten (Suizidversuch und Suizidgedanken), Feindseligkeit (berichtet wurden: Ärger, Reizbarkeit, Aggressivität, Agitiertheit, Aktivierungssyndrom), manische Reaktionen, einschließlich Manie und Hypomanie (diese Episoden traten vorher nicht bei diesen Patienten auf) und Epistaxis häufiger bei mit Antidepressiva behandelten Kindern und Jugendlichen beobachtet, als bei denen, die Placebo erhielten.

Einzelfälle von Wachstumsverzögerung wurden auch während der klinischen

Anwendung bei Kindern berichtet (siehe Abschnitt 5.1).

In klinischen Studien an Kindern war die Behandlung mit Fluoxetin mit einer Abnahme der Konzentration der alkalischen Phosphatase verbunden.

Einzelfälle von Nebenwirkungen, die möglicherweise auf eine verzögerte sexuelle Entwicklung oder Störung der Sexualfunktion hinweisen, wurden während der klinischen Anwendung bei Kindern und Jugendlichen berichtet (siehe Abschnitt 5.3).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de, anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome

Fälle einer Überdosierung mit Fluoxetin allein haben in der Regel einen leichten Verlauf. Die Symptome einer Überdosierung sind Übelkeit, Erbrechen, Krampfanfälle, kardiovaskuläre Dysfunktion von asymptomatischen Arrhythmien (einschließlich Knotenrhythmus und ventrikulären Arrhythmien) oder EKG-Veränderungen, die auf eine QTc-Verlängerung hinweisen, bis hin zu Herzstillstand (einschließlich sehr seltener Fälle von Torsade de Pointes), pulmonale Dysfunktion und

| Sehr häufig | Häufig | Gelegentlich | Selten | Nicht bekannt |
|---|--|--|--|---------------|
| Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems | | | | |
| | | | Thrombozytopenie, Neutropenie, Leukopenie | |
| Erkrankungen des Immunsystems | | | | |
| | | | Anaphylaktische Reaktion, Serumkrankheit | |
| Endokrine Erkrankungen | | | | |
| | | | Inadäquate ADH-Sekretion | |
| Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen | | | | |
| | Verminderter Appetit ¹ | | Hyponatriämie | |
| Psychiatrische Erkrankungen | | | | |
| Schlaflosigkeit ² | Angst, Nervosität, Ruhelosigkeit, Angespanntheit, Verminderte Libido ³ , Schlafstörung, abnorme Träume ⁴ | Depersonalisation, Gehobene Stimmung, Euphorische Stimmung, Denken anomal, Orgasmus anomal ⁵ , Zähneknirschen, Suizidale Gedanken und suizidales Verhalten ⁶ | Hypomanie, Manie, Halluzination, Agitation, Panikattacken, Verwirrtheit, Dysphemie, Aggression | |
| Erkrankungen des Nervensystems | | | | |
| Kopfschmerz | Aufmerksamkeitsstörung, Schwindel, Dysgeusie, Lethargie, Somnolenz ⁷ , Tremor | Psychomotorische Hyperaktivität, Dyskinesie, Ataxie, Gleichgewichtsstörung, Myoklonus, Gedächtnisstörungen | Krampfanfälle, Akathisie, Buccoglossales Syndrom, Serotoninsyndrom | |
| Augenerkrankungen | | | | |
| | Verschwommenes Sehen | Mydriasis | | |

Fortsetzung Tabelle

| Sehr häufig | Häufig | Gelegentlich | Selten | |
|---|--|---|---|---------------------------------------|
| Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths | | | | |
| | | Tinnitus | | |
| Herzerkrankungen | | | | |
| | Palpitation, Elektrokardiogramm QT verlängert (QTcF 450 msec) ⁸ | | Ventrikuläre Arrhythmien einschließlich Torsades de pointes, | |
| Gefäßerkrankungen | | | | |
| | Flush ⁸ | Hypotonie | Vaskulitis, Gefäßerweiterung | |
| Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums | | | | |
| | Gähnen | Dyspnoe, Epistaxis | Pharyngitis, Pulmonale Ereignisse (entzündliche Prozesse unterschiedlicher Histopathologie und/oder Fibrose) ¹⁰ | |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts | | | | |
| Diarrhoe, Übelkeit | Erbrechen, Dyspepsie, Mundtrockenheit | Dysphagie, Gastrointestinale Blutungen ¹¹ | oesophageale Schmerzen | |
| Leber- und Gallenerkrankungen | | | | |
| | | | idiosynkratische Hepatitis | |
| Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes | | | | |
| | Ausschlag ¹² , Urtikaria, Pruritus, Hyperhidrose | Alopezie, Erhöhte Neigung zu blauen Flecken, Kalter Schweiß | Angioödem, Ekchymose, Lichtüberempfindlichkeitsreaktion, Purpura, Erythema multiforme, Stevens-Johnson-Syndrom, Toxische epidermale Nekrolyse (Lyell Syndrom) | |
| Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen | | | | |
| | Arthralgie | Muskelzuckung | Myalgie | |
| Erkrankungen der Nieren und Harnwege | | | | |
| | Häufiges Wasserlassen ¹³ | Dysurie | Harnretention, Störungen bei der Entleerung der Harnblase | |
| Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse | | | | |
| | Gynäkologische Blutung ¹⁴ , Erektile Dysfunktion, Ejakulationsstörung ¹⁵ | Sexuelle Dysfunktion | Galaktorrhoe, Hyperprolaktinämie, Priapismus | postpartale Hämorrhagie ¹⁷ |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort | | | | |
| Müdigkeit ¹⁶ | Gefühl der Zerfahrenheit, Schüttelfrost | Unwohlsein, Gefühl anomal, Kältegefühl, Hitzegefühl | Schleimhautblutung | |
| Untersuchungen | | | | |
| | Gewichtsverlust | Transaminasen erhöht, Gammaglutamyltransferase erhöht | | |

¹ Einschließlich Anorexie
² Einschließlich früh morgendliches Erwachen, Einschlafstörung, Durchschlafstörung
³ Einschließlich Libidoverlust
⁴ Einschließlich Alpträume
⁵ Einschließlich Anorgasmie
⁶ Einschließlich vollendetem Suizid, suizidaler Depression, absichtlicher Selbstverstümmelung, Selbstverstümmelungsabsichten, suizidalem Verhalten, Suizidgedanken, Selbstmordversuch, morbiden Gedanken, autoaggressivem Verhalten. Diese Symptome können auch auf der zugrunde liegenden Erkrankung basieren.
⁷ Einschließlich Hypersomnie, Sedierung
⁸ Basierend auf Elektrokardiogrammmessungen in klinischen Studien.
⁹ Einschließlich Hitzewallung
¹⁰ Einschließlich Atelektase, interstitieller Lungenerkrankung, Pneumonitis
¹¹ Umfasst am häufigsten Zahnfleischbluten, Hämatemesis, Hämatochezie, Rektalblutungen, hämorrhagische Diarrhö, hämorrhagische Meläna und blutendes Magengeschwür.
¹² Einschließlich Erythem, schuppender Ausschlag, Schweißbläschen, Ausschlag, erythematöser Ausschlag, follikulärer Ausschlag, generalisierter Ausschlag, makulärer Ausschlag, makulopapulöser Ausschlag, masernähnlicher Ausschlag, papulärer Ausschlag, juckender Ausschlag, vesikulärer Ausschlag, erythematöser Nebelausschlag
¹³ Einschließlich Pollakisurie
¹⁴ Einschließlich Zervixblutung, uterine Dysfunktion, Uterusblutung, genitale Blutung, Menometrorrhagie, Menorrhagie, Metrorrhagie, Polymenorrhoe, postmenopausale Blutung, uterine Hämorrhagie, vaginale Blutung
¹⁵ Einschließlich ausbleibende Ejakulation, Ejakulationsstörung, vorzeitige Ejakulation, verzögerte Ejakulation, retrograde Ejakulation
¹⁶ Einschließlich Asthenie
¹⁷ Dieses Ereignis wurde für die therapeutische Klasse der SSRI/SNRI berichtet (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6).

Zeichen eines veränderten zentralnervösen Zustands von Erregung bis hin zu Koma. Todesfälle, die auf eine Überdosierung mit Fluoxetin allein zurückzuführen waren, wurden äußerst selten dokumentiert.

Behandlung

Empfohlen wird die Überwachung von Herzfunktion und Vitalzeichen zusammen mit allgemeinen symptomatischen und unterstützenden Maßnahmen. Ein spezifisches Antidot ist nicht bekannt.

Forcierte Diurese, Dialyse, Hämo-perfusion und Austauschtransfusion sind wahrscheinlich nicht wirksam. Die Gabe von Aktivkohle, auch in Verbindung mit Sorbitol, ist unter Umständen genauso wirksam oder wirksamer als provoziertes Erbrechen oder Magenspülung. Bei der Behandlung einer Überdosierung ist die Möglichkeit zu berücksichtigen, dass mehrere Arzneimittel eingenommen wurden. Patienten, die erhebliche Mengen eines trizyklischen Antidepressivums eingenommen haben und gleichzeitig mit Fluoxetin behandelt werden oder vor kurzem behandelt wurden, müssen möglicherweise über längere Zeit engmaschig überwacht werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antidepressivum, selektiver Serotoninwiederaufnahmehemmer (SSRI)
ATC-Code: N06AB03

Wirkmechanismus

Fluoxetin ist ein selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer. Dies stellt wahrscheinlich den Wirkmechanismus dar. Fluoxetin hat praktisch keine Affinität zu anderen Rezeptoren, wie z. B. α_1 -, α_2 - und β -Adrenorezeptoren, Serotonin-, Dopamin-, Histamin-1-, Muscarin- oder GABA-Rezeptoren.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Episoden einer Major Depression: Fluoxetin wurde in klinischen Studien bei Patienten mit Episoden einer Major Depression gegen Placebo und gegen Vergleichssubstanzen getestet. Fluoxetin erwies sich als signifikant wirksamer gegenüber Placebo gemessen mit Hilfe der Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D). In diesen Studien führte Fluoxetin im Vergleich zu Placebo zu einer signifikant höheren Responderrate (definiert als Reduktion des HAM-D-Score um 50 %) und Remissionsrate.

Dosiswirkungsbeziehung: In den Studien mit festgelegter Dosis bei Patienten mit Episoden einer Major Depression ist die Kurve für die Dosiswirkungsbeziehung flach. Daraus ergibt sich kein Hinweis auf einen Wirksamkeitsvorteil bei höheren als den empfohlenen Dosen. Es ist jedoch klinische Erfahrung, dass eine schrittweise Dosiserhöhung für einige Patienten nützlich sein kann.

Zwangsstörung: In Kurzzeitstudien (unter 24 Wochen) war Fluoxetin signifikant wirksamer als Placebo. Eine therapeutische Wirkung wurde bei einer Dosierung von 20 mg/Tag beobachtet. Höhere Dosen (40

oder 60 mg/Tag) führten jedoch zu einer höheren Responderrate. In Langzeitstudien (die Verlängerungsphase von drei Kurzzeitstudien und eine Studie zur Prävention von Rückfällen) konnte die Wirksamkeit nicht nachgewiesen werden.

Bulimia nervosa: In Studien mit einer Behandlungsdauer von weniger als 16 Wochen bei ambulanten Patienten, die den Kriterien des DSM-III-R für eine Bulimie entsprachen, waren 60 mg Fluoxetin/Tag signifikant wirksamer als Placebo bezogen auf die Abnahme von Essattacken, Erbrechen und selbstinduziertem Erbrechen. Zur Langzeitwirksamkeit kann jedoch keine Aussage gemacht werden.

Prämenstruelle dysphorische Störung:

Zwei placebokontrollierte Studien wurden mit Patientinnen durchgeführt, die die diagnostischen Kriterien einer prämenstruellen dysphorischen Störung (PMDD) nach DSM-IV erfüllten. In die Studie aufgenommen wurden Patientinnen mit Symptomen, die die soziale und berufliche Funktion sowie die Beziehung zu anderen Menschen ausreichend stark einschränkten. Patientinnen, die orale Kontrazeptiva einnahmen, durften nicht an der Studie teilnehmen. In der ersten Studie mit kontinuierlicher Einnahme von 20 mg Fluoxetin täglich über 6 Zyklen wurde eine Verbesserung hinsichtlich des primären Wirksamkeitsparameters (Reizbarkeit, Angstgefühle und Dysphorie) beobachtet. In der zweiten Studie mit intermittierender Dosierung während der Lutealphase (20 mg täglich über 14 Tage) über 3 Zyklen wurde ebenfalls eine Verbesserung hinsichtlich des primären Wirksamkeitskriteriums (Score der täglich dokumentierten Schwere der Beschwerden) beobachtet. Eindeutige Schlussfolgerungen in Bezug auf Wirksamkeit und Behandlungsdauer können jedoch aus diesen Studien nicht gezogen werden.

Kinder und Jugendliche

Episoden einer Major Depression: Bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 8 Jahren und älter wurden klinische Studien im Vergleich mit Placebo durchgeführt. In zwei Studien mit kurzer Behandlungszeit war Fluoxetin in einer Dosierung von 20 mg signifikant wirksamer als Placebo, gemessen als Abnahme des Gesamtscore der Childhood Depression Rating Scale-Revised (CDRS-R) und des Clinical Global Impression of Improvement (CGI-I) Scores. In beiden Studien entsprachen die Patienten bei drei unabhängigen Beurteilungen durch praktizierende Kinderpsychiatern den Kriterien für mittelgradige bis schwere Major Depression (DSM-III oder DSM-IV).

Die Wirksamkeit in den Fluoxetin Studien kann vom Einschluss einer ausgewählten Patientenpopulation (bei denen es innerhalb von 3–5 Wochen nicht zu einer spontanen Besserung kam und deren Depression trotz beträchtlicher Aufmerksamkeit bestehen blieb) abhängen. Es gibt nur begrenzte Daten zur Unbedenklichkeit und Wirksamkeit für einen über 9 Wochen hinausgehenden Zeitraum. Allgemein war die Wirksamkeit von Fluoxetin nur mäßig. In einer der beiden pivotalen Studien zeigten die Ansprechraten (der primäre Endpunkt, definiert als 30 % Abnahme des CDRS-R Score) einen statistisch signifikanten

Unterschied (58 % bei Fluoxetin vs. 32 % bei Placebo, $p = 0,013$ und 65 % bei Fluoxetin vs. 54 % bei Placebo, $p = 0,093$). In diesen beiden Studien betrug die durchschnittliche absolute Veränderung der CDRS-R vom Ausgangspunkt zum Zeitpunkt 20 bei Fluoxetin versus 11 bei Placebo, ($p = 0,002$) und 22 bei Fluoxetin versus 15 bei Placebo ($p < 0,001$).

Auswirkungen auf das Wachstum, siehe Abschnitte 4.4 und 4.8:

Kinder, die in einer klinischen Studie mit Fluoxetin behandelt wurden, hatten nach 19 Wochen im Durchschnitt 1,1 cm weniger an Körpergröße ($p = 0,004$) und 1,1 kg weniger an Gewicht ($p = 0,008$) zugenommen, als diejenigen, die mit Placebo behandelt wurden.

In einer retrospektiven Beobachtungsstudie mit entsprechender Kontrollgruppe und einer mittleren Fluoxetin-Behandlungsdauer von 1,8 Jahren, zeigten die mit Fluoxetin behandelten Kinder keine Unterschiede im Wachstum, korrigiert um das erwartete Längenwachstum, im Vergleich zu ihrer entsprechenden unbehandelten Kontrollgruppe (0,0 cm, $p = 0,9673$).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Fluoxetin wird nach oraler Gabe gut aus dem Magen-Darm-Trakt resorbiert. Die Bioverfügbarkeit wird durch Nahrungsaufnahme nicht beeinflusst.

Verteilung

Fluoxetin wird überwiegend (zu ca. 95 %) an Plasmaprotein gebunden und zeigt ein großes Verteilungsvolumen (20–40 l/kg). Die Steady-state-Plasmakonzentrationen werden nach mehreren Wochen erreicht. Die Steady-state-Konzentrationen nach Langzeitgabe sind mit denen nach 4 bis 5 Wochen vergleichbar.

Biotransformation

Fluoxetin hat ein nicht-lineares pharmakokinetisches Profil mit hepatischem First-pass Effekt. Maximale Plasmakonzentrationen werden im Allgemeinen nach 6 bis 8 Stunden erreicht. Fluoxetin unterliegt einer ausgedehnten Metabolisierung über das polymorphe Enzym CYP2D6. Fluoxetin wird primär in der Leber durch Demethylierung zum aktiven Metaboliten Norfluoxetin (Demethylfluoxetin) metabolisiert.

Elimination

Die Eliminationshalbwertszeit beträgt 4 bis 6 Tage für Fluoxetin und 4 bis 16 Tage für Norfluoxetin. Diese langen Halbwertszeiten sind verantwortlich dafür, dass die Substanz 5–6 Wochen nach Absetzen der Behandlung noch im Körper zu finden ist. Die Exkretion findet hauptsächlich (etwa 60 %) über die Nieren statt. Fluoxetin geht in die Muttermilch über.

Spezielle Patientengruppen

Ältere Patienten: Die kinetischen Parameter sind bei gesunden älteren Patienten im Vergleich zu jüngeren Patienten nicht verändert.

Kinder und Jugendliche: Die durchschnittliche Fluoxetin Konzentration ist bei Kindern etwa 2-fach höher als bei Jugendlichen.

Die durchschnittliche Norfluoxetin Konzentration ist 1,5-fach höher. Die Steady-state Plasmakonzentrationen hängen vom Körpergewicht ab und sind bei Kindern mit niedrigem Körpergewicht höher (siehe Abschnitt 4.2). Wie bei Erwachsenen kumulieren Fluoxetin und Norfluoxetin nach mehrfacher Einnahme stark. Steady-state Konzentrationen wurden bei täglicher Einnahme nach drei bis vier Wochen erreicht.

Eingeschränkte Leberfunktion: Bei Leberinsuffizienz (Alkoholzirrhose) verlängert sich die mittlere Halbwertszeit von Fluoxetin und Norfluoxetin auf 7 bzw. 12 Tage. Eine niedrigere Dosis oder ein längeres Dosierungsintervall sollte in Erwägung gezogen werden.

Patienten mit Niereninsuffizienz: Nach Einmalgabe von Fluoxetin bei Patienten mit leichter, mittelschwerer oder vollständiger Niereninsuffizienz (Anurie) sind die kinetischen Parameter im Vergleich zu gesunden Probanden nicht verändert. Nach wiederholter Gabe kann es jedoch zu einem Anstieg der Steady-state-Plasmakonzentrationen kommen.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In-vitro- und tierexperimentelle Studien zeigten keinen Hinweis auf Karzinogenität oder Mutagenität.

Studien bei adulten Tieren

Bei einer Ratten-Reproduktionsstudie über zwei Generationen wurde durch Fluoxetin weder die Paarung noch die Fertilität der Ratten negativ beeinträchtigt. Fluoxetin war nicht fruchtschädigend und beeinflusste weder das Wachstum, noch die Entwicklung oder die Reproduktionsparameter des Nachwuchses. Die zugeführten Konzentrationen betragen ca. 1,5; 3,9 und 9,7 mg Fluoxetin/kg Körpergewicht. Männliche Mäuse, die 3 Monate lang täglich mit einer Fluoxetin-Dosis von ca. 31 mg/kg behandelt wurden, zeigten einen Gewichtsverlust der Hoden sowie eine Hypospermatogenese. Diese Dosierung überstieg jedoch die maximal tolerierbare Dosis (MTD), da signifikante Toxizitätszeichen beobachtet wurden.

Studien bei Jungtieren

In einer toxikologischen Studie mit jungen CD Ratten führte die Gabe von 30 mg Fluoxetinhydrochlorid pro kg Körpergewicht und Tag von Tag 21 bis Tag 90 nach der Geburt zu irreversibler Degeneration von Testikelgewebe und Nekrose, Vakuolenbildung im Nebenhodenepithel, Unreife und Inaktivität der weiblichen Geschlechtsorgane und verminderter Fertilität. Bei männlichen (10 und 30 mg/kg/Tag) und weiblichen (30 mg/kg/Tag) Tieren kam es zu einer Verzögerung der Geschlechtsreife. Die Bedeutung dieser Befunde für die Anwendung beim Menschen ist nichtbekannt.

Ratten, die 30 mg/kg/Tag erhielten, hatten außerdem eine im Vergleich zur Kontrollgruppe verringerte Länge des Femur, Skelettmuskeldegeneration, Nekrose und Regeneration. Bei Tieren, die 10 mg/kg/Tag erhielten, betrug die Plasmaspiegel etwa das 0,8 bis 8,8-fache (Fluoxetin) und 3,6 bis 23,2-fache (Norfluoxetin) von denen, die normalerweise bei Kindern und Jugendlichen gemessen werden. Bei Tieren, die

3 mg/kg/Tag erhielten, betrug die Plasmaspiegel etwa das 0,04 bis 0,5-fache (Fluoxetin) und 0,3 bis 2,1-fache (Norfluoxetin) von denen, die normalerweise bei Kindern und Jugendlichen gemessen werden.

Eine Studie mit jungen Mäusen zeigte, dass eine Hemmung des Serotonintransports die Knochenbildung beeinträchtigt. Dieser Befund wird durch klinische Befunde unterstützt. Die Reversibilität dieser Wirkung ist nicht bekannt.

Eine andere Studie mit jungen Mäusen, die von Tag 4 bis Tag 21 nach der Geburt behandelt wurden, hat gezeigt, dass eine Hemmung des Serotonintransports eine lang anhaltende Wirkung auf das Verhalten von Mäusen hat. Es ist nicht bekannt, ob diese Wirkung reversibel war. Die klinische Bedeutung dieses Befundes ist unklar.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Kapselinhalt:

Lactose
Maisstärke
Hochdisperses Siliciumdioxid
Talkum
Magnesiumstearat (Ph. Eur.)

Kapselhülle

Gelatine
Natriumdodecylsulfat
Brillantblau (E133)
Chinolingelb (E104)
Titandioxid (E171)
Indigocarmin (E132)
Erythrosin (E127)

Drucktinte

Schellack
Ammoniumhydroxid
Propylenglycol
Eisen(II,III)-oxid (E172)
Kaliumhydroxid

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

4 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/PVDC/Al-Blisterpäckungen mit 20, 50 und 100 Hartkapseln. Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen

7. INHABER DER ZULASSUNG

Mylan Germany GmbH
Lütticher Straße 5
53842 Troisdorf

Mitvertrieb:

Viatris Healthcare GmbH
Lütticher Straße 5
53842 Troisdorf

8. ZULASSUNGSNUMMER

40192.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
19. Mai 1998
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 27. November 2006

10. STAND DER INFORMATION

Juni 2022

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt