Fluoxetin Genericon 20 mg/5 ml-orale Lösung

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

5 ml Lösung (= 1 Messlöffel) enthalten 22,4 mg Fluoxetinhydrochlorid entsprechend 20 mg Fluoxetin.
Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Klare bis leicht trübe, farblose Lösung zum Einnehmen.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Erwachsene

– Episoden einer Major Depression
– Bulimia nervosa:
  Fluoxetin ist angezeigt als Ergänzung zu einer Psychotherapie zur Reduktion von unkontrollierten Essattacken und selbstinduziertem Erbrechen.
– Zwangsstörung (OCD – obsessive compulsive disorder)

Kinder und Jugendliche, ab 8 Jahren 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 (= 1 Messlöffel).
Die Dosis ist innerhalb von 3 bis 4 Wochen nach Behandlungsbeginn zu überprüfen und falls erforderlich, anzupassen; danach erfolgt die Dosisanpassung gemäß dem klinischen Verlauf. Obwohl bei höheren Dosen die Möglichkeit von Nebenwirkungen zunimmt, kann bei einigen Patienten, die unzureichend auf 20 mg ansprechen, die Dosis schrittweise bis auf höchstens 60 mg erhöht werden (siehe Abschnitt 5.1). Die Dosis ist sorgfältig auf individueller Patientenbasis anzupassen, damit der Patient die niedrigste wirksame Dosis erhält.
Patienten mit einer Depression werden über einen ausreichenden Zeitraum von mindestens 6 Monaten behandelt, um sicherzugehen, dass sie symptomfrei sind.

– Zwangsstörung

Erwachsene und ältere Patienten:
Die empfohlene Dosis beträgt 20 mg/Tag (= 1 Messlöffel).
Obwohl bei höheren Dosen die Möglichkeit von Nebenwirkungen zunimmt, kann bei Patienten, die nach zwei Wochen unzureichend auf 20 mg ansprechen, die Dosis schrittweise bis auf höchstens 60 mg erhöht werden. Wenn innerhalb von 10 Wochen keine Besserung eintritt, 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 Zwangsstörungen 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 ist sorgfältig an den einzelnen Patienten anzupassen, damit der Patient die niedrigste wirksame Dosis erhält. Die Notwendigkeit der Behandlung ist regelmäßig zu überprüfen. Einige Kliniker empfehlen eine begleitende Verhaltenstherapie bei Patienten, die gut auf die Pharmakotherapie angesprochen haben.
Langzeitwirksamkeit (mehr als 24 Wochen) wurde bei Zwangsstörung nicht nachgewiesen.

– Bulimia nervosa

Erwachsene und ältere Patienten:
Die empfohlene Dosis beträgt 60 mg/Tag (= 3 Messlöffel).
Langzeitwirksamkeit (über 3 Monate hinaus) wurde bei Bulimie nicht nachgewiesen.

Erwachsene - alle Indikationen

Die empfohlene Dosierung kann erhöht oder reduziert werden. Dosierungen über 80 mg/Tag (= 4 Messlöffel). wurden nicht systematisch untersucht.
Wenn die Einnahme beendet wird, verbleibt der Wirkstoff noch wochenlang im Körper. Dies sollte bei Beginn oder Beendigung der Behandlung bedacht werden.

Kinder und Jugendliche, ab 8 Jahren und älter (mittelgradige bis schwere Episoden einer Major Depression)

Die Behandlung muss unter der Aufsicht eines Spezialisten begonnen und von diesem überwacht werden. Die Anfangsdosis beträgt 10 mg/Tag, gegeben als 2,5 ml Fluoxetin Genericon orale Lösung. Die Dosis ist vorsichtig auf den Einzelfall abzustimmen, damit der Patient die niedrigste wirksame Dosis erhält.
Nach ein bis zwei Wochen kann die Dosis auf 20 mg/Tag (Fluoxetin Genericon 20 mg Kapseln) erhöht wer-

den. Es gibt nur sehr wenig Erfahrung aus klinischen Studien mit täglichen Dosen über 20 mg. Es gibt nur begrenzte Erfahrungen zu Behandlungen von mehr als 9 Wochen.

Kinder mit niedrigem Gewicht

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

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

Ältere Patienten

Bei einer Dosiserhöhung wird zur Vorsicht geraten. Die tägliche Dosis sollte im Allgemeinen 40 mg nicht überschreiten. Die empfohlene Höchstdosis beträgt 60 mg/Tag.

Eingeschränkte Leberfunktion / Wechselwirkungen mit Fluoxetin

Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion (siehe Abschnitt 5.2) oder bei Patienten, die zusätzlich andere Arzneimittel einnehmen, bei denen es zu Wechselwirkungen mit Fluoxetin kommen kann (siehe Abschnitt 4.5) ist eine niedrigere Dosierung oder ein größeres Dosierungsintervall (z.B. 20 mg jeden zweiten Tag) in Betracht zu ziehen.

Absetzreaktionen bei Beendigung der Behandlung mit Fluoxetin Genericon

Ein plötzlicher Abbruch der Behandlung ist zu vermeiden. Bei Beendigung der Behandlung mit Fluoxetin Genericon ist die Dosis über einen Zeitraum von mindestens ein bis zwei Wochen schrittweise zu reduzieren, um das Risiko für Absetzreaktionen zu verringern (siehe Abschnitt 4.4 und Abschnitt 4.8). Wenn nach einer Dosisreduktion oder Beendigung der Behandlung stark beeinträchtigende Symptome auftreten, sollte erwogen werden, die bisher verschriebene Dosis erneut einzunehmen. Danach kann der Arzt fortfahren, die Dosis zu reduzieren, jedoch in kleineren Schritten.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Fluoxetin kann als Einmaldosis oder aufgeteilt auf zwei Dosen, mit einer Mahlzeit oder unabhängig davon eingenommen werden.

4.3 Gegenanzeigen

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

Fluoxetin ist kontraindiziert in Kombination mit irreversiblen, nicht-selektiven Monoaminooxidase Inhibitoren (z.B. Iproniazid) (siehe Abschnitt 4.4 und 4.5).

Fluoxetin ist kontraindiziert in Kombination mit Metropolol (zur Behandlung von Herzinsuffizienz) (siehe Abschnitt 4.5).

Die Kombination mit einem reversiblen Monoaminooxidasehemmer (MAOI, z.B. Moclebemid) wird nicht empfohlen. Die Behandlung mit Fluoxetin kann einen Tag nach Beendigung der Behandlung mit einem reversiblen MAOI begonnen werden.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Pädiatrische Population - 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 Kindern und Jugendlichen beobachtet, die mit Antidepressiva behandelt wurden, als bei jenen, die mit Placebo behandelt wurden.

Fluoxetin Genericon 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 Entwicklung und Verhaltensentwicklung (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) sind deshalb während und nach einer Behandlung mit Fluoxetin zu überwachen. Bei einer Verzögerung ist die Überweisung an einen Kinderarzt zu erwägen.

In klinischen Studien mit Kindern wurde häufig über 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 / Jugendlichen und / oder seinen Eltern bespricht.

Irreversible, nicht-selektive Monoaminooxidasehemmer (z.B. Iproniazid)

Über schwerwiegende, in einigen Fällen tödliche Reaktionen wurde bei Patienten berichtet, die einen selek-

tiven Serotonin-Wieder-aufnahmehemmer (SSRI) zusammen mit einem irreversiblen, nicht-selektiven Monoaminooxidasehemmer (MAOI) eingenommen haben.
Diese Fälle zeigten ähnliche Symptome wie das Serotoninsyndrom (dieses kann einem malignen neuroleptischen Syndrom ähneln und könnte 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 raschen Änderungen der Vitalzeichen sowie Änderungen des Bewusstseinszustandes, einschließlich Verwirrtheit, Reizbarkeit und extremer Agitation fortschreitend bis zu Delirium und Koma.
Daher ist Fluoxetin kontraindiziert in Kombination mit einem irreversiblen, nicht-selektiven MAOI (siehe Abschnitt 4.3). Aufgrund der zweiwöchigen Wirksamkeit der irreversiblen, nicht-selektiven MAOIs darf die Behandlung mit Fluoxetin frühestens 2 Wochen nach Absetzen des irreversiblen, nicht-selektiven MAOI begonnen werden.
Ebenso muss nach dem Ende einer Fluoxetinbehandlung mindestens 5 Wochen gewartet werden, bevor die Behandlung mit einem irreversiblen, nicht-selektiven MAOI begonnen wird.

Ausschlag und allergische Reaktionen

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

Krampfanfälle

Krampfanfälle treten als mögliches Risiko bei der Anwendung von Antidepressiva auf. Daher darf, 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 ist bei Patienten mit instabilen Anfallsleiden / Epilepsie zu vermeiden.
Patienten mit einer gut eingestellten Epilepsie müssen sorgfältig überwacht werden (siehe Abschnitt 4.5).

Elektrokrampfbehandlung (EKT)

Selten wurde über verlängerte Krampfanfälle bei Patienten, die während einer Behandlung mit Fluoxetin eine Elektrokrampfbehandlung erhielten, berichtet, es ist daher Vorsicht geboten.

Manie

Bei Patienten mit Manie / Hypomanie in der Anamnese sind Antidepressiva mit Vorsicht anzuwenden. Wie alle Antidepressiva muss Fluoxetin abgesetzt werden, wenn ein Patient in eine manische Phase kommt.

Leber- und 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 jenen der Patienten in der Kontrollgruppe mit normaler Nierenfunktion.

Tamoxifen

Fluoxetin, ein starker Inhibitor von CYP2D6, kann zu einer reduzierten Konzentration von Endoxifen, einem der wichtigsten aktiven Metaboliten von Tamoxifen, führen. Daher ist Fluoxetin, wenn möglich, während einer Tamoxifen-Behandlung zu vermeiden (siehe Abschnitt 4.5).

Kardiovaskuläre Wirkung

Nach der Markteinführung wurde über Fälle von QT-Intervall-Verlängerung und ventrikulärer Arrhythmie, einschließlich Torsade de Pointes, berichtet (siehe Abschnitte 4.5, 4.8 und 4.9). Fluoxetin ist mit Vorsicht anzuwenden bei Patienten mit 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 Myokardinfarkt oder dekompensierte Herzinsuffizienz) oder einer erhöhten Fluoxetin-Aufnahme (z.B. Leberfunktionsstörung). Wenn Patienten mit einer stabilen Herzerkrankung behandelt werden, ist eine EKG-Kontrolle in Erwägung zu ziehen, bevor die Behandlung gestartet wird. Sollten während der Behandlung mit Fluoxetin Anzeichen einer kardialen Arrhythmie auftreten, ist die Behandlung zu unterbrechen und ein EKG zu machen.

Gewichtsverlust

Bei Patienten, die Fluoxetin nehmen, kann es zu Gewichtsverlust kommen, der im Allgemeinen im Verhältnis zum Ausgangsgewicht steht.

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.

Suizid / Suizidgedanken oder klinische Verschlechterung

Depression ist mit einem erhöhten Risiko für das Auftreten von Suizidgedanken, selbstschädigendem Verhalten und Suizid (suizidale Ereignisse) verbunden.

Dieses Risiko dauert an, bis es zu einer signifikanten Besserung der Symptome der Depression kommt. Da die Besserung der Symptomatik nicht während der ersten Wochen der Behandlung auftritt, sind Patienten bis zum Eintritt der Besserung engmaschig zu überwachen. Die allgemeine klinische Erfahrung zeigt, dass das Suizidrisiko in den frühen Stadien einer Besserung ansteigt.
Andere psychische Erkrankungen, für die Fluoxetin Genericon verschrieben wird, können ebenso mit einem erhöhten Risiko für suizidale Ereignisse einhergehen. Zusätzlich können diese Ereignisse zusammen mit einer depressiven Erkrankung (Episoden einer Major Depression) auftreten.
Bei Behandlung anderer psychischer Erkrankungen sind daher die gleichen Vorsichtsmaßnahmen einzuhalten wie bei der Behandlung von depressiven Erkrankungen.
Bei Patienten mit suizidalen Verhalten in der Anamnese oder solchen, die vor Beginn der Therapie stark suizidgefährdet waren, ist das Risiko für Suizidgedanken oder -versuche erhöht. Diese Patienten sind daher während der Behandlung besonders sorgfältig zu überwachen. Eine Metaanalyse placebokontrollierter klinischer Studien zur Anwendung von Antidepressiva bei erwachsenen Patienten mit psychiatrischen Erkrankungen zeigte für Patienten, die jünger als 25 Jahre sind, ein erhöhtes Suizidrisiko verglichen mit Placebo.
Eine sorgfältige Überwachung der Patienten, vor allem jener, die ein erhöhtes Suizidrisiko aufweisen, ist insbesondere bei Therapiebeginn und bei Dosisänderungen durchzuführen. Patienten (und deren Betreuer) sind auf die Notwendigkeit hinzuweisen, jede klinische Verschlechterung, suizidales Verhalten oder Suizidgedanken und ungewöhnliche Verhaltensänderungen sorgsam zu überwachen und bei Auftreten derartiger Symptome unverzüglich medizinischen Rat zu suchen.

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 der 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.

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 für 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 jedoch 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 „Absetzreaktionen bei Beendigung der Behandlung mit Fluoxetin“).

Blutungen

Im Zusammenhang mit SSRIs gibt es Berichte über Hautblutungen wie Ekchymose und Purpura. Während der Behandlung mit Fluoxetin wurde gelegentlich über Ekchymose berichtet. Über andere Blutungen (z.B. gynäkologische Blutungen, Magen-Darm-Blutungen und andere Haut- oder Schleimhautblutungen) wurde 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 Blutungen in der Anamnese (siehe Abschnitt 4.5).

Mydriasis (Pupillenerweiterung)

Im Zusammenhang mit einer Fluoxetin-Behandlung wurde über Mydriasis berichtet; daher ist Fluoxetin bei Patienten mit erhöhtem Augeninnendruck oder mit dem Risiko für ein akutes Engwinkelglaukom mit Vorsicht zu verschreiben.

Serotoninsyndrom oder Ereignisse ähnlich einem malignen neuroleptischen 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, muss beim Auftreten solcher Ereignisse (charakterisiert durch das gemeinsame Auftreten von Symptomen wie Hyperthermie, Muskelstarre, Myoklonus, autonome Instabilität mit mög-

licherweise schnellen Schwankungen von Puls und Atmung sowie Veränderungen des psychischen Zustandes, einschließlich Verwirrtheit, Reizbarkeit und extremer Agitiertheit fortschreitend bis zum Delirium und Koma) die Behandlung mit Fluoxetin abgesetzt und eine unterstützende symptomatische Behandlung eingeleitet werden.
Fluoxetin Genericon 20 mg/5 ml orale Lösung ist zuckerfrei. Sie ist daher für Diabetiker geeignet.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Halbwertszeit

Die langen Eliminationshalbwertszeiten von Fluoxetin und Norfluoxetin (siehe Abschnitt 5.2) sind bei der Möglichkeit von pharmakodynamischen oder pharmakokinetischen Wechselwirkungen zu beachten (z.B. beim Umstellen von Fluoxetin auf ein anderes Antidepressivum).

Kontraindizierte Kombinationen

Irreversible, nicht-selektive Monoaminooxidasehemmer (z.B. Iproniazid)

Über einige Fälle schwerwiegender und manchmal tödlicher Reaktionen wurde bei Patienten berichtet, die einen selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) zusammen mit einem irreversiblen, nicht-selektiven Monoaminooxidasehemmer (MAOI) eingenommen haben.
In einigen Fällen kam es zu Erscheinungen wie bei einem Serotoninsyndrom (dieses kann einem malignen neuroleptischen Syndrom ähneln und könnte als solches diagnostiziert werden).
Cyproheptadin und 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 der zwei Wochen anhaltenden Wirkung des MAOI darf die Behandlung mit Fluoxetin frühestens 2 Wochen nach Absetzen eines irreversiblen, nicht-selektiven MAOI begonnen werden.
Ebenso müssen nach dem Ende einer Behandlung mit Fluoxetin mindestens 5 Wochen vergehen, bevor die Behandlung mit einem irreversiblen, nicht-selektiven MAOI begonnen wird.

Metropolol zur Behandlung von Herzinsuffizienz

Das Risiko für Metropolol-induzierte unerwünschte Ereignisse, einschließlich starker Bradykardie kann aufgrund einer Hemmung des Metropolol-Stoffwechsels 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. In einigen Studien wurde über eine reduzierte Wirksamkeit von Tamoxifen bei gleichzeitiger Anwendung mit einigen SSRI Antidepressiva berichtet. Da eine reduzierte Wirkung von Tamoxifen nicht ausgeschlossen werden kann, ist eine gleichzeitige Anwendung mit starken CYP2D6- Inhibitoren (einschließlich Fluoxetin) wann immer möglich zu vermeiden (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.

MAOI-A, einschließlich Linezolid und Methylthioniumchlorid (Methylenblau)

Es besteht das Risiko für ein Serotoninsyndrom mit Symptomen wie Diarrhoe, Tachykardie, Schwitzen, Tremor, Verwirrtheit oder Koma.
Wenn die gleichzeitige Verabreichung dieser Wirkstoffe mit Fluoxetin nicht vermieden werden kann, hat eine engmaschige klinische Überwachung zu erfolgen. Außerdem ist mit der niedrigsten empfohlenen Dosis zu beginnen (siehe Abschnitt 4.4).

Mequitazin

Das Risiko für Mequitazin-bedingte unerwünschte Ereignisse (wie z.B. Verlängerung des QT-Intervalls) kann aufgrund einer Hemmung des Mequitazin-Stoffwechsels durch Fluoxetin erhöht sein.

Kombinationen, die besondere Vorsichtsmaßnahmen erfordern

Phenytoin

Veränderungen der Blutspiegel wurden bei der gleichzeitigen Gabe mit Fluoxetin beobachtet. In einigen Fällen kam es zu toxischen Erscheinungen. Es ist zu erwägen, die Dosis von Phenytoin vorsichtig zu titrieren und den klinischen Zustand zu überwachen.

Arzneimittel mit serotonerger Wirkung (Lithium, Tramadol, Triptane, Tryptophan, Selegilin (MAOI- B), Johanniskraut (Hypericum perforatum))

Es gibt Berichte über das Auftreten eines leichten Serotoninsyndroms, wenn SSRIs zusammen mit Arzneimitteln gegeben wurden, die ebenfalls eine serotonerge Wirkung haben. Daher darf Fluoxetin nur mit Vorsicht zusammen mit diesen Arzneimitteln angewendet werden. Eine sorgfältigere und häufigere klinische Überwachung ist in diesem Fall erforderlich (siehe Abschnitt 4.4).

QT-Intervall-Verlängerungen

Pharmakokinetische und pharmakodynamische Studien mit Fluoxetin und anderen Arzneimitteln, die QT-Intervalle verlängern, wurden nicht durchgeführt. Eine zusätzliche Wirkung von Fluoxetin und diesen Arzneimitteln kann nicht ausgeschlossen werden. Daher soll die gleichzeitige Gabe von Fluoxetin und Arzneimitteln, die die QT-Intervalle verlängern, wie Antiarrhythmika der Klasse IA und III, Antipsychotika (z.B. Phenothiazinderivate, Pimozid, Haloperidol), trizyklische Antidepressiva, bestimmte antimikrobielle Substanzen (z.B. Sparfloxacin, Moxifloxacin, Erythromycin IV, Pentamidin), Anti-Malaria-Medikamente, insbesondere Halofantrin, bestimmte Antihistaminika (Astemizol, Mizolastin) mit Vorsicht erfolgen (siehe Abschnitte 4.4, 4.8 und 4.9).

Arzneimittel, die die Blutgerinnung beeinflussen (Orale Antikoagulantien ungeachtet des Wirkmechanismus, Thrombozytenaggregationshemmer, einschließlich Acetylsalicylsäure und NSAIDs)

Das Blutungsrisiko ist erhöht. Bei Gabe zusammen mit oralen Antikoagulantien sind eine klinische Überwachung und häufigere Kontrollen des INR-Wertes durchzuführen. Möglicherweise kann während und nach dem Absetzen der Behandlung mit Fluoxetin eine Dosisanpassung von Nutzen sein (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).

Cyproheptadin

Bei Anwendung in Kombination mit Cyproheptadin wurde in Einzelfällen über eine verminderte antidepressive Wirksamkeit von Fluoxetin berichtet.

Arzneimittel, die eine Hyponatriämie auslösen können

Hyponatriämie zählt zu den Nebenwirkungen von Fluoxetin. Die gemeinsame Verabreichung mit Medikamenten, die ebenfalls mit Hyponatriämie (z.B. Diuretika, Desmopressin, Carbamazepin, und Oxcarbazepin) assoziiert sind, kann zu einem erhöhten Risiko führen (siehe Abschnitt 4.8).

Arzneimittel, die die Anfallsschwelle bei Epilepsie verringern können

Krampfanfälle zählen zu den Nebenwirkungen von Fluoxetin. Daher kann die gemeinsame Verabreichung von Arzneimitteln, die die Anfallsschwelle von Epilepsie herabsetzen (z.B. Tricyclische Antidepressiva (TCAs), andere SSRIs, Phenothiazine, Butyrophenone, Mefloquin, Chloroquin, Bupropion, Tramadol) zu einem erhöhten Risiko führen.

Andere Arzneimittel, die durch CYP2D6 metabolisiert werden

Fluoxetin ist ein starker Inhibitor der CYP2D6-Enzyme. Daher kann die gleichzeitige Behandlung mit Arzneimitteln, die auch durch dieses Enzymsystem metabolisiert werden, zu Wechselwirkungen führen. Insbesondere gilt dies für Arzneimittel, die eine geringe therapeutische Breite aufweisen (z.B. Flecainid, Propafenon und Nebivolol) sowie für Arzneimittel, die titriert werden, aber auch für Atomoxetin, Carbamazepin, trizyklische Antidepressiva und Risperidon. Die Behandlung mit diesen Arzneimitteln wird am unteren Ende ihrer Dosisbereiche eingeleitet bzw. an diese angepasst. Dies trifft auch zu, wenn Fluoxetin in den letzten 5 Wochen eingenommen wurde.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Fluoxetin darf nur nach strenger Nutzen-Risiko-Abwägung während der Schwangerschaft gegeben werden.

Einige epidemiologische Studien weisen auf ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Fehlbildungen beim Kind hin, die mit der Anwendung von Fluoxetin im ersten Trimenon verbunden waren. Der Wirkmechanismus ist unbekannt. Insgesamt weisen die Daten darauf hin, dass das Risiko für kardiovaskuläre Fehlbildungen beim Kind nach einer Fluoxetinbehandlung der Mutter im Bereich von 2/100 liegt, im Vergleich zu einer erwarteten Rate solcher Fehlbildungen von ungefähr 1/100 in der Allgemeinbevölkerung.

Epidemiologische Daten deuten darauf hin, dass die Anwendung von SSRIs in der Schwangerschaft, besonders in der späten Schwangerschaft, das Risiko für eine persistierende pulmonale Hypertonie beim Neugeborenen (PPHN) erhöhen könnte. Das beobachtete Risiko betrug etwa 5 Fälle pro 1000 Schwangerschaften. In der Allgemeinbevölkerung treten 1 bis 2 Fälle pro 1000 Schwangerschaften auf. Obwohl Fluoxetin während der Schwangerschaft gegeben werden kann, muss besonders während der Spätschwangerschaft und kurz vor der Geburt mit Vorsicht vorgegangen werden, da auch über einige andere Wirkungen bei Neugeborenen berichtet wurden: Irritabilität, Zittern, erniedrigter Muskeltonus, anhaltendes Weinen, Schwierigkeiten beim Saugen oder 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.

Stillzeit

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

Fertilität

Tierexperimentelle Untersuchungen zeigten, dass Fluoxetin die Qualität der Spermien beeinträchtigen kann (siehe Abschnitt 5.3). Daten aus Fallberichten bei SSRI-behandelten Menschen ergaben, dass die Wirkung auf die Spermaqualität beim Menschen reversibel ist. Ein Einfluss auf die Fertilität beim Menschen wurde bisher nicht 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 gezeigt wurde, dass Fluoxetin die psychomotorische Leistung von gesunden Probanden nicht beeinflusst, kann jedes Arzneimittel mit Wirkung auf die Psyche das Urteilsvermögen oder die Fertigkeiten beeinflussen. Den Patienten muss geraten werden, solange nicht Auto zu fahren oder gefährliche Maschinen zu bedienen, bis sie sicher sind, dass ihre Leistungsfähigkeit nicht beeinträchtigt 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 folgende Tabelle führt Nebenwirkungen auf, die bei der Behandlung mit Fluoxetin bei Erwachsenen sowie Kindern und Jugendlichen beobachtet werden. Einige dieser Nebenwirkungen treten auch bei anderen SSRIs auf.

Die folgenden Häufigkeiten wurden anhand von klinischen Studien mit Erwachsenen (n = 9297) und Spontanberichten berechnet.

Geschätzte Häufigkeiten:

Sehr häufig: ≥1/10
Häufig: ≥1/100 bis <1/10
Gelegentlich: ≥1/1.000 bis <1/100
Selten: ≥1/10.000 bis <1/1.000
Sehr selten: < 1/10.000
nicht bekannt: Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

Sehr häufig	***Häufig***	***Gelegentlich***	***Selten***	***Nicht bekannt***
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems				
			Thrombozytopenie Neutropenie Leukopenie	
Erkrankungen des Immunsystems				
			Anaphylaktische Reaktion Serumkrankheit	
Endokrine Erkrankungen				
			Störung der Sekretion des antidiuretischen Hormons	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen				
	Verminderter Appetit[1]		Hyponatriämie (einschließlich Serumnatrium-Werte unter 110 mmol/l)	
Psychiatrische Erkrankungen				
Schlaflosigkeit[2]	Angst Nervosität Ruhelosigkeit Angespanntheit Verminderte Libido[3] Schlafstörung Abnormale Träume[4]	Depersonalisation Gehobene Stimmung Euphorische Stimmung Abnormales Denken Abnormaler Orgasmus[5] Zähneknirschen Suizidgedanken und suizidales Verhalten[6]	Hypomanie Manie Halluzination Agitation Panikattacken Verwirrtheit Dysphemie Aggression	Beeinträchtigung der Konzentration
Erkrankungen des Nervensystems				
Kopfschmerzen	Aufmerksamkeitsstörung Schwindel Geschmacksstörung	Psychomotorische Hyperaktivität Dyskinesie Ataxie	Krampfanfälle Akathisie Buccoglossales Syndrom	

	Lethargie Somnolenz[7] Tremor	Gleichgewichts-störung Myoklonus Beeinträchtigung der Gedächtnisleistung	Serotoninsyndrom	
Augenerkrankungen				
	Verschwommenes Sehen	Mydriasis		
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths				
		Tinnitus		
Herzerkrankungen				
	Palpitation		Ventrikuläre Arrhythmie einschließlich Torsade de Pointes Verlängertes QT im Elektrokardiogramm	
Gefäßerkrankungen				
	Flush[8]	Hypotonie	Vaskulitis Gefäßerweiterung	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums				
	Gähnen	Dyspnoe Epistaxis	Pharyngitis Pulmonale Ereignisse (entzünd-liche Prozesse unter-schiedlicher Histopathologie und/oder Fibrose)[9]	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts				
Diarrhoe Übelkeit	Erbrechen Dyspepsie Mundtrockenheit	Dysphagie Gastrointestinale Blutungen[10]	Schmerzen in der Speiseröhre	
Leber- und Gallenerkrankungen				
			Idiosynkratische Hepatitis	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes				
	Ausschlag[11] Nesselsucht Juckreiz Hyperhidrose	Alopezie Erhöhte Neigung zu Hämatomen Kalter Schweiß	Angioödem Ekchymose Lichtüberempfindlich-keitsreaktion Purpura Erythema multiforme Stevens-Johnson Syndrom Toxische epidermiale Nekrolyse (Lyell Syndrom)	Erythromelalgie
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen				
	Arthralgie	Muskelzuckung	Myalgie	
Erkrankungen der Nieren und Harnwege				
	Häufiges Wasserlassen[12]	Dysurie	Harnverhalt Störung beim Wasserlassen	
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse				
	Gynäkologische Blutung[13] Erektile Dysfunktion Ejakulationsstörung[14]	Sexuelle Dysfunktion	Galaktorrhoe Priapismus Hyperprolaktinämie	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort				
Fatigue[15]	Gefühl der Nervosität Schüttelfrost	Unwohlsein Abnormales Gefühl Kältegefühl Hitzegefühl	Schleimhautblutung	

Untersuchungen				
	Gewichtsverlust		Erhöhte Transaminasen und Gamma-glutamyl-transferasen, von der Norm abweichende Leberfunktionswerte	

1 Einschließlich Anorexie
2 Einschließlich früh morgendliches Erwachen, Einschlafstörung, Durchschlafstörung
3 Einschließlich Libidoverlust
4 Einschließlich Albträume
5 Einschließlich Anorgasmie
6 Einschließlich Suizid, suizidale Depression, absichtliche Selbstverstümmelung, Selbstverstümmelungsabsichten, suizidale Verhaltensweisen, Suizidgedanken, Suizidversuch, morbide Gedanken, Selbstverstümmelungsverhalten. Diese Symptome können mit der Grunderkrankung zusammenhängen.
7 Einschließlich Hypersomnie, Sedierung
8 Einschließlich Hitzewallung
9 Einschließlich Atelektase, intersitielle Lungenkrankheit, Pneumonitis
10 Am häufigsten wurden Zahnfleischbluten, Hämatemesis (Bluterbrechen), Haematochezie (Blut im Stuhl), Rektalblutung, hämorrhagische Diarrhöe, Meläna (Teerstuhl) und Blutungen aus Magengeschwüren beobachtet.
11 Einschließlich Erythem, schuppender Ausschlag, Hitzeausschlag, Ausschlag, erythematöser Ausschlag, follikulärer Ausschlag, generalisierter Ausschlag, makulärer Ausschlag, makulopapulöser Ausschlag, masernähnlicher Ausschlag, papulärer Ausschlag, juckender Ausschlag, vesikulärer Ausschlag, erythematöser Nabelausschlag
12 Einschließlich Pollakisurie
13 Einschließlich Zervixblutung, uterine Dysfunktion, Uterusblutung, genitale Blutung, Menometrorhagie, Menorrhagie, Metrorrhagie, Polymenorrhoe, postmenopausale Blutung, uterine Hämorrhagie, vaginale Blutung
14 Einschließlich ausbleibende Ejakulation, Ejakulationsstörung, vorzeitige Ejakulation, verzögerte Ejakulation, retrograde Ejakulation
15 Einschließlich Asthenie

Selten wurde über Hyponatriämie berichtet, die nach Absetzen von Fluoxetin reversibel zu sein schien. Einige Fälle waren möglicherweise durch eine Störung der Sekretion des antidiuretischen Hormons verursacht. Die meisten Berichte betrafen ältere Patienten, Patienten, die Diuretika einnahmen, oder Patienten, die aus anderen Gründen einen Volumenmangel hatten.

c. Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Suizid/suizidale Gedanken oder klinische Verschlechterung

Über Fälle von suizidalen Gedanken oder suizidalem Verhalten wurde während der Therapie mit Fluoxetin oder kurze Zeit nach Beendigung der Behandlung berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

Knochenfrakturen

Epidemologische Studien, hauptsächlich durchgeführt mit Patienten älter als 50 Jahre, zeigten ein erhöhtes Risiko für Knochenfrakturen bei Patienten, die SSRIs oder trizyklische Antidepressiva erhielten. Der zugrundeliegende Mechanismus 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 intensiver Träume), Asthenie, 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 länger bestehen bleiben (siehe Abschnitt 4.4). Es wird daher geraten, wenn eine Behandlung mit Fluoxetin Genericon nicht mehr erforderlich ist, die Dosis schrittweise zu reduzieren (siehe Abschnitt 4.2 und Abschnitt 4.4).

d. Kinder und Jugendliche (siehe Abschnitt 4.4 und 5.1)

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

In klinischen Studien mit Kindern wurde gelegentlich über suizidales Verhalten (Suizidversuch und Suizidgedanken), Feindseligkeit (die berichteten Nebenwirkungen waren Wut, Irritabilität, Aggression, Agitation, „Aktivierungs-Syndrom“), manische Reaktionen, einschließlich Manie und Hypomanie (keine vorher gemeldeten Episoden bei diesen Patienten) und Epistaxis häufig berichtet und häufiger bei mit Antidepressiva behandelten Kindern und Jugendlichen beobachtet, als bei jenen, die Placebo erhielten.

Die Unbedenklichkeit von Fluoxetin bei einer Langzeitanwendung über 19 Wochen hinaus wurde nicht sys-

tematisch untersucht.
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. Einzelfälle von Wachstumsverzögerung wurden während der klinischen Anwendung bei Kindern beobachtet (siehe auch Abschnitt 5.1).
In klinischen Studien mit Kindern war die Behandlung mit Fluoxetin auch mit einer Abnahme der Konzentration der alkalischen Phosphatase verbunden.
Über Einzelfälle von Nebenwirkungen, die möglicherweise auf eine verzögerte sexuelle Entwicklung oder Störung der Sexualfunktion hinweisen, wurde während der klinischen Anwendung bei Kindern und Jugendlichen berichtet (siehe auch 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 über das nationale Meldesystem anzuzeigen:
Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 Wien
Österreich
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: http://www.basg.gv.at/

4.9 Überdosierung

Symptome

Überdosierungen von Fluoxetin allein hatten in der Regel einen leichten Verlauf.
Zu den Symptomen einer Überdosierung gehörten Übelkeit, Erbrechen, Krampfanfälle, kardiovaskuläre Störungen, von asymptomatischen Arrhythmien (einschließlich Knoten-Arrhythmien und ventrikuläre Arrhythmien) oder EKG-Veränderungen, die auf eine QTc-Verlängerung hinweisen, bis hin zum Herzstillstand (einschließlich sehr seltener Fälle von Torsade de Pointes), pulmonaler Dysfunktion und zentralnervöse Symptome von Erregung bis zum Koma. Todesfälle nach alleiniger Überdosierung von Fluoxetin waren sehr selten.

Behandlung

Eine Überwachung der Herzfunktion und der Vitalfunktionen wird empfohlen zusammen mit allgemeinen symptomatischen und unterstützende Maßnahmen. Ein spezifisches Antidot ist nicht bekannt.
Eine forcierte Diurese, Hämodialyse, Hämoperfusion oder Austauschtransfusion hat wahrscheinlich keinen Nutzen. Aktivkohle, die auch zusammen mit Sorbitol angewendet werden kann, ist wahrscheinlich genauso wirksam oder wirksamer als das Herbeiführen von Erbrechen oder eine Magenspülung. Bei der Behandlung einer Überdosierung muss an die Beteiligung mehrerer Arzneimittel gedacht werden. Bei Patienten, die eine Überdosis von trizyklischen Antidepressiva eingenommen haben und die gleichzeitig oder kurz davor Fluoxetin eingenommen haben, kann für eine längere Zeit eine engmaschige Überwachung notwendig sein.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antidepressiva, selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer
ATC-Code: N06AB03

Wirkmechanismus

Fluoxetin ist ein selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer. Darauf ist wahrscheinlich der Wirkmechanismus zurückzuführen. Fluoxetin hat praktisch keine Affinität zu anderen Rezeptoren wie α_1-, α_2- und β-adrenergen, serotonergen, dopaminergen, histaminergen, Muskarin- und GABA- Rezeptoren.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Episoden einer Major Depression

Bei Patienten mit Episoden einer Major Depression wurden klinische Studien im Vergleich zu Placebo und wirksamen Vergleichssubstanzen durchgeführt. Fluoxetin war signifikant wirksamer als Placebo, gemessen an der „Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D)“. In diesen Studien kam es unter Fluoxetin, verglichen mit Placebo, zu signifikant höheren Ansprechraten (definiert als 50% Abnahme des HAM-D Scores) und Remissionsraten.
Dosis-Wirkungs-Beziehung: In den Studien mit festgelegter Dosis bei Patienten mit Episoden einer Major Depression ist die Kurve für die Dosis-Wirkungs-Beziehung 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 Studien mit einer Behandlungsdauer von weniger als 24 Wochen war Fluoxetin signifikant wirksamer als Placebo. 20 mg/Tag waren wirksam, bei höheren Dosen (40 oder 60 mg/Tag) war jedoch die Ansprechrate größer. In Langzeitstudien (drei Verlängerungen von kürzeren Studien und eine Studie zur Vorbeugung von

Rückfällen) wurde die Wirksamkeit nicht nachgewiesen.

Bulimie

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 und selbstinduziertem Erbrechen. Zur Langzeitwirksamkeit kann jedoch keine Aussage gemacht werden.

Prämenstruelle dysphorische Störung

Bei Patientinnen, die den Kriterien des DSM-IV für eine prämenstruelle dysphorische Störung (PMDD) entsprachen, wurden zwei Placebo-kontrollierte Studien durchgeführt. Patientinnen wurden in die Studie aufgenommen, wenn ihre Symptome so schwerwiegend waren, dass sie das soziale Verhalten, die Arbeitsfähigkeit und das Verhältnis zu anderen beeinträchtigten. Patientinnen, die orale Kontrazeptiva verwendeten, wurden ausgeschlossen. In der ersten Studie mit einer durchgehenden Dosierung von 20 mg täglich während 6 Zyklen wurde eine Besserung des primären Wirksamkeitsparameters (Irritabilität, Angstgefühle und Dysphorie) beobachtet. In der zweiten Studie mit einer Dosierung nur während der lutealen Phase (14 Tage lang 20 mg täglich) für die Dauer von drei Zyklen, wurde eine Besserung des primären Wirksamkeitsparameters (DRSP-Daily Record of Severity of Problems-Score:) beobachtet. Eindeutige Schlussfolgerungen in Bezug auf Wirksamkeit und Dauer der Behandlung können jedoch aus diesen Studien nicht gezogen werden.

Kinder und Jugendliche

Episoden einer Major Depression

Mit 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 (CDSR-R) und des Clinical Global Impression of Improvement (CGI-I) Scores.

In beiden Studien entsprachen die Patienten bei drei unabhängigen Beurteilungen durch praktizierende Kinderpsychiater den Kriterien für mittelgradige bis schwere Major Depression (DSM-III oder DSM- IV).

Die Wirksamkeit von Fluoxetin in den 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 Zeitraum länger als 9 Wochen. 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 = 0,003). In diesen Studien betrug die durchschnittliche absolute Veränderung der CDRS-R vom Ausgangspunkt zum Endpunkt 20 bei Fluoxetin versus 11 bei Placebo, (p = 0,002) bzw. 22 bei Fluoxetin versus 15 bei Placebo (p < 0,001).

Auswirkungen auf das Wachstum von Kindern und Jugendlichen, 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 pädiatrischen Patienten, die mit Fluoxetin behandelt wurden, keine Abweichung im Wachstum, korrigiert um das erwartete Längenwachstum, im Vergleich zu den entsprechenden unbehandelten Kontrollpatienten (0,0 cm, p = 0,9673).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Fluoxetin wird nach oraler Gabe gut aus dem Gastrointestinaltrakt resorbiert. Die Bioverfügbarkeit wird durch Nahrungsaufnahme nicht beeinträchtigt.

Verteilung

Fluoxetin wird weitgehend an Plasmaproteine gebunden (zu etwa 95%). Fluoxetin hat ein großes Verteilungsvolumen (20-40 l/kg).

Die Plasmakonzentrationen erreichen nach der Einnahme über mehrere Wochen einen Steady-state. Die Steady-state Plasmakonzentrationen nach längerer Einnahme entsprechen denen nach 4-5 Wochen.

Biotransformation

Fluoxetin hat eine nicht-lineare Pharmakokinetik mit einem „first-pass-effect“ in der Leber. Plasmaspitzenkonzentrationen werden im Allgemeinen 6 bis 8 Stunden nach der Einnahme erreicht. Fluoxetin wird weitgehend durch das polymorphe Enzym CYP 2D6 metabolisiert. Fluoxetin wird hauptsächlich in der Leber durch Demethylierung zu dem wirksamen Metaboliten Norfluoxetin (Demethylfluoxetin) metabolisiert.

Elimination

Die Eliminationshalbwertszeit von Fluoxetin beträgt 4-6 Tage und die von Norfluoxetin 4 bis 16 Tage. Aufgrund dieser langen Halbwertszeiten verbleibt auch 5-6 Wochen nach Absetzen noch wirksame Substanz im Körper. Die Ausscheidung erfolgt hauptsächlich (ca. 60%) über die Niere. Fluoxetin wird in die Muttermilch ausgeschieden.

Spezielle Patientengruppen

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.
Ältere Patienten
Kinetische Parameter sind bei gesunden älteren Menschen im Vergleich zu jüngeren Personen nicht verändert.
Eingeschränkte Leberfunktion
Bei eingeschränkter Leberfunktion (alkoholische Leberzirrhose) sind die Halbwertszeiten von Fluoxetin und Norfluoxetin auf 7 bzw. 12 Tage verlängert. Eine niedrigere Dosis oder eine weniger häufige Einnahme sollte in Betracht gezogen werden.
Eingeschränkte Nierenfunktion
Nach einer Einzeldosis von Fluoxetin waren die kinetischen Parameter bei Patienten mit leicht, mäßig oder vollständig (Anurie) eingeschränkter Nierenfunktion, verglichen mit denen bei gesunden Probanden, nicht verändert. Nach wiederholter Einnahme kann es jedoch zu einer Erhöhung der Steady-state Plasmakonzentration kommen.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit
Aus in vitro- oder tierexperimentellen Studien gibt es keine Hinweise auf Karzinogenität, Mutagenität oder Beeinträchtigungen der Fertilität.
Studien mit 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 zugefütterten Konzentrationen betrugen 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 mit 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 nicht bekannt.
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, betrugen 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, betrugen 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
Macrogol 6000
Natriummonohydrogenphosphat
Zitronensäure Monohydrat
60 mg/5 ml Natriumcyclamat
6 mg/5 ml Saccharin-Natrium
Benzoesäure
Pfefferminzöl
Natriumhydroxid 30%-ig oder HCl 10%-ig als Puffer
gereinigtes Wasser.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre.
Dauer der Haltbarkeit nach Anbruch: 2 Wochen.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30°C lagern.
In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Glasflasche zu 70 ml Lösung zum Einnehmen, Messlöffel zu 5 ml.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. Inhaber der Zulassung

Genericon Pharma Gesellschaft m.b.H
A-8054 Graz
E-Mail: genericon@genericon.at

8. Zulassungsnummer

1–24027

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

20. März 2001 / 141 Juni 2013.

10. Stand der Information

Februar 2016

Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.