Felicium 20 mg-Kapseln

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

1 Kapsel enthält 20 mg Fluoxetin (als Hydrochlorid).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: 1 Hartkapsel enthält 146,60 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1

3. Darreichungsform

Hartkapsel.

Elfenbeinfarbene, opake Hartkapsel.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Erwachsene:

Episoden einer Major Depression.

Zwangsstörung.

Bulimie: Felicium 20 mg ist als Ergänzung zu einer Psychotherapie zur Reduktion von Essattacken und selbstinduziertem Erbrechen angezeigt.

Kinder ab 8 Jahren und Jugendliche:

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Zur oralen Verabreichung

Episoden einer Major Depression

Erwachsene und ältere Patienten:

Die empfohlene Dosis beträgt 20 mg/Tag.

Die Dosis ist innerhalb von 3 bis 4 Wochen nach Behandlungsbeginn und danach, wenn es klinisch angezeigt ist, zu überprüfen und, falls erforderlich, anzupassen. Obwohl bei höheren Dosen die Möglichkeit von unerwünschten Wirkungen zunimmt, kann die Dosis bei einigen Patienten, die unzureichend auf 20 mg ansprechen, schrittweise bis auf höchstens 60 mg erhöht werden (siehe Abschnitt 5.1). Die Dosis sollte sorgfältig für den einzelnen Patienten angepasst werden, damit der Patient die niedrigste wirksame Dosis erhält.

Patienten mit einer Depression sind 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 bei einigen Patienten zunimmt, kann die Dosis bei Patienten, die nach 2 Wochen unzureichend 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 ist sorgfältig für den einzelnen Patienten anzupassen, damit der Patient die niedrigste wirksame Dosis erhält. Die Notwendigkeit der Behandlung ist von Zeit zu Zeit 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.

Bulimie

Erwachsene und ältere Patienten:

Die empfohlene Dosis beträgt 60 mg/Tag.

Langzeitwirksamkeit (über 3 Monate hinaus) wurde bei Bulimie nicht nachgewiesen.

Erwachsene - alle Indikationen:

Die empfohlene Dosis kann erhöht oder reduziert werden. Dosen von mehr als 80 mg/Tag wurden nicht systematisch untersucht.

Fluoxetin kann als Einzeldosis oder geteilte Dosis, mit einer Mahlzeit oder zwischen den Mahlzeiten eingenommen werden.

Wenn die Einnahme beendet wird, verbleibt für Wochen noch wirksame Substanz im Körper. Dies ist bei Beginn oder Beendigung der Behandlung zu bedenken.

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

Die Behandlung muss unter der Aufsicht eines spezialisierten Facharztes begonnen und von diesem überwacht werden. Die Anfangsdosis beträgt 10 mg/Tag, gegeben als 2,5ml Fluoxetin Lösung. (Felicium 20 mg ist dafür wegen der hohen Wirkstärke nicht geeignet). Die Dosis ist vorsichtig auf den Einzelfall abgestimmt einzustellen, damit der Patient die niedrigste wirksame Dosis erhält.
Nach 1-2 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 Körpergewicht:

Bei Kindern mit niedrigerem Körpergewicht 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, ist nach 6 Monaten die Notwendigkeit für eine Fortsetzung der Behandlung zu überprüfen. Wird innerhalb von 9 Wochen keine klinische Besserung erreicht, sollte 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.

Leberfunktionsstörungen:

Eine niedrigere Dosis oder die Einnahme in größeren Abständen (z.B. 20 mg jeden 2. Tag) ist in Betracht zu ziehen bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion (siehe Abschnitt 5.2) oder bei Patienten, die zusätzlich andere Arzneimittel einnehmen, bei denen es zu Wechselwirkungen mit Felicium 20 mg kommen kann (siehe Abschnitt 4.5).

Absetzsymptome bei Beendigung einer Behandlung mit Felicium 20 mg Kapseln:

Ein plötzlicher Abbruch der Behandlung ist zu vermeiden. Bei Beendigung einer Behandlung mit Felicium 20 mg Kapseln ist die Dosis über einen Zeitraum von mindestens ein bis zwei Wochen schrittweise zu reduzieren, um das Risiko von Absetzreaktionen zu verringern (siehe Abschnitt 4.4 und Abschnitt 4.8). Wenn nach einer Dosisreduktion oder Beendigung der Behandlung unerträgliche Symptome auftreten, muss erwogen werden, wieder die bisher verschriebene Dosis erneut einzunehmen. Danach kann der Arzt fortfahren, die Dosis zu reduzieren, jedoch in kleineren Schritten.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
Fluoxetin ist in Kombination mit irreversiblen, nicht selektiven Monoaminoxidasehemmern (z. B. Iproniazid) kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).
Fluoxetin ist in Kombination mit Metoprolol, angewendet bei Herzinsuffizienz, kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.5).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Kinder und Jugendliche

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 denen, die mit Plazebo 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 von Symptomen von Suizidalität sorgfältig zu überwachen. Darüber hinaus gibt es nur begrenzte Langzeitdaten zur Unbedenklichkeit bei Kindern und Jugendlichen in Bezug auf Wachstum, sexuelle Entwicklung, kognitive und emotionale Entwicklung sowie 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 4.8 und 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) ist deshalb während und nach einer Behandlung mit Fluoxetin zu überwachen. Bei einer Verzögerung soll 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/Jugendlichen und/oder seinen Eltern bespricht.

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.

Krampfanfälle

Krampfanfälle sind ein mögliches Risiko bei Antidepressiva. 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): Es wurde selten über verlängerte Krampfanfälle bei Patienten berichtet, die während der EKT-Therapie Fluoxetin erhielten. Deshalb ist Vorsicht geboten.

Manie

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

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.

Tamoxifen

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

Kardiovaskuläre Wirkung

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

Fluoxetin ist mit Vorsicht bei Patienten mit Bedingungen 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 Myokardinfarkt oder dekompensierte Herzinsuffizienz) oder einer erhöhten Fluoxetin-Exposition (z.B. Leberfunktionsstörung) anzuewenden.

Wenn Patienten mit einer stabilen Herzerkrankung behandelt werden, soll eine EKG-Kontrolle in Erwägung gezogen werden, bevor die Behandlung gestartet wird. Sollten während der Behandlung mit Fluoxetin Anzeichen einer kardialen Arrhythmie auftreten, sistdie 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, von selbstschädigendem Verhalten und Suizid (suizidalen Ereignissen) verbunden. Dieses Risiko dauert an, bis es zu einer signifikanten Besserung der Symptome der Depression kommt. Da die Besserung der Symptomatik nicht während den ersten Wochen der Behandlung auftritt, sind Patienten bis zum Eintritt der Besserung engmaschig zu überwachen. Es ist eine generelle klinische Erfahrung, dass das Suizidrisiko in den frühen Stadien einer Besserung steigt.

Andere psychiatrische Erkrankungen, für die Fluoxetin 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 psychiatrischer Erkrankungen sollen daher die gleichen Vorsichtsmaßnahmen eingehalten werden, wie bei der Behandlung von depressiven Erkrankungen.

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. Sie sind daher während der Behandlung besonders sorgfältig zu überwachen. Eine Meta-Analyse von Plazebo- kontrollierten klinischen Studien mit Antidepressiva bei Erwachsenen mit psychiatrischen Erkrankungen zeigte bei Patienten, die jünger als 25 Jahre sind, ein erhöhtes Suizidrisiko verglichen mit Plazebo.
Eine sorgfältige Überwachung der Patienten, vor allem bei jenen Patienten, die ein erhöhtes Risiko aufweisen, soll im Speziellen bei Therapiebeginn und bei Dosisänderungen durchgeführt werden.
Patienten (und deren Betreuer) sollen auf die Notwendigkeit aufmerksam gemacht werden, jede klinische Verschlechterung, suizidales Verhalten oder Suizidgedanken und ungewöhnlicher Verhaltensänderungen sorgsam zu überwachen und bei Auftreten derartiger Symptome unverzüglich medizinischen Rat zu suchen.

Akathisie/psychomotorische Unruhe

In 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.

Absetzreaktionen bei Beendigung einer Behandlung mit einem Serotoninwiederaufnahmehemmer

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 Plazebo Gruppe bei 60% der Patienten nach Absetzen der Behandlung Nebenwirkungen auf. Von diesen Nebenwirkungen waren 17% in der Fluoxetin Gruppe und 12% in der Plazebo 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 intensive 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 Felicium 20 mg die Dosis über einen Zeitraum von mindestens 1-2 Wochen schrittweise zu reduzieren, entsprechend den Bedürfnissen des Patienten (siehe Absetzreaktionen bei Beendigung der Behandlung mit Abschnitt 4.2).

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 Blutungen in der Anamnese (siehe Abschnitt 4.5).

Mydriasis:

Mydriasis wurde in Zusammenhang mit einer Fluoxetin-Behandlung berichtet. Daher soll Fluoxetin bei Patienten mit einem erhöhten Augeninnendruck oder dem Risiko eines Engwinkelglaukoms mit Vorsicht verschrieben werden.

Serotonin-Syndrom/einem malignen neuroleptischen Syndrom ähnliche Symptome

Selten wurde im Zusammenhang mit einer Fluoxetin-Behandlung über die Entwicklung eines Serotonin-Syndroms 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 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.

Irreversible nicht-selektive Monoaminoxidasehemmer (z.B. Iproniazid)

Einige Fällen schwerwiegender Reaktionen, teilweise tödlich, wurden berichtet bei Patienten, die einen selektiven Serotoninwiederaufnahmehemmer (SSRI) zusammen mit einem irreversiblen nicht-selektiven Mono-

aminoxidasehemmer (MAOI) eingenommen haben.
In einigen Fällen kam es zu Erscheinungen wie bei einem Serotonin-Syndrom (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 schnellen Schwankungen der Vitalparameter 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 über 2 Wochen anhaltenden Wirkung des Letztgenannten darf eine Behandlung mit Fluoxetin frühestens 2 Wochen nach Beendigung der Behandlung mit einem 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.
Dieses Arzneimittel enthält Laktose. Patienten mit der seltenen hereditären Galaktose-Intoleranz, Lapp-Laktase-Mangel oder Glukose-Galaktose-Maladsorption dürfen Felicium 20 mg Kapseln nicht einnehmen.

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 Monoaminoxidasehemmer (z.B. Iproniazid)

Einige Fällen schwerwiegender Reaktionen, teilweise tödlich, wurden berichtet bei Patienten, die einen selektiven Serotoninwiederaufnahmehemmer (SSRI) zusammen mit einem irreversiblen nicht-selektiven Monoaminoxidasehemmer (MAOI) eingenommen haben.
In einigen Fällen kam es zu Erscheinungen wie bei einem Serotonin-Syndrom (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 schnellen Schwankungen der Vitalparameter 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 über 2 Wochen anhaltenden Wirkung des Letztgenannten darf eine Behandlung mit Fluoxetin frühestens 2 Wochen nach Beendigung der Behandlung mit einem 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.

Metoprolol, angewendet bei Herzinsuffizienz

Das Risiko für das Auftreten von mit Metoprolol assoziierten Nebenwirkungen, einschließlich Bradykardie, kann aufgrund der Hemmung des Metoprolol-Abbaus durch Fluoxetin erhöht sein.

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, soll 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.

MAOI-A, einschließlich Linezolid und Methylthioniniumchlorid (Methylenblau)

Es besteht das Risiko eines Serotonin-Syndroms, einschließlich Diarrhö, Tachykardie, Schwitzen, Tremor, Verwirrtheit oder Koma. Falls eine gleichzeitige Anwendung dieser Arzneimittel nicht vermieden werden kann, hat eine engmaschige, klinische Kontrolle zu erfolgen. Außerdem idt die Behandlung der Komedikation mit der niedrigsten empfohlenen Dosis zu beginnen (siehe Abschnitt 4.4).

Mequitazin

Das Risiko für das Auftreten von mit Mequitazin assoziierten Nebenwirkungen, einschließlich QT- Inter-

vallverlängerung kann aufgrund der Hemmung des Mequitazin-Abbaus durch Fluoxetin erhöht sein.

Kombinationen, die nur mit Vorsicht angewendet werden dürfen

Phenytoin

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

Arzneimittel mit serotonerger Wirkung (Lithium, Tramadol, Triptane, Tryptophan, Selegillin [MAOI-B], Jo*hanniskraut [Hypericum perforatum])*

Es gab Berichte über ein schwach ausgeprägtes Serotonin-Syndrom, wenn SSRI zusammen mit Arzneimitteln mit ebenfalls serotonerger Wirkung gegeben wurden. Daher darf Fluoxetin nur mit Vorsicht zusammen mit diesen Arzneimitteln angewendet werden. Außerdem ist eine engere und häufigere klinische Überwachung erforderlich (siehe Abschnitt 4.4).

QT-Intervall-Verlängerung

Pharmakokinetische und pharmakodynamische Studien mit Fluoxetin und anderen Arzneimitteln, die das QT-Intervall verlängern, wurden nicht durchgeführt. Eine additive Wirkung von Fluoxetin und diesen Arzneimitteln kann nicht ausgeschlossen werden. Daher soll die gleichzeitige Gabe von Fluoxetin und Arzneimitteln, die das QT-Intervall verlängern, wie Antiarrhythmika der Klasse IA und III, Antipsychotika (z.B. Phenothiazin-Derivate, 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).

Andere Arzneimittel, die durch CYP2D6 metabolisiert werden

Da Fluoxetin ein starker CYP2D6-Inhibitor ist, kann die gleichzeitige Behandlung mit Arzneimitteln, die auch durch dieses Enzymsystem metabolisiert werden zu Wechselwirkungen führen, insbesondere bei Arzneimitteln, die eine geringe therapeutische Breite haben (wie Flecainid, Propafenon und Nebivolol), Arzneimitteln, deren Blutspiegel titriert wird, aber auch Atomoxetin, Carbamazepin, trizyklische Antidepressiva und Risperidon. In diesen Fällen sollte die Behandlung mit der niedrigsten wirksamen Dosis begonnen bzw. fortgeführt werden. Dies trifft auch zu, wenn Fluoxetin in den letzten 5 Wochen eingenommen wurde.

Die Hämostase-beeinflussende Arzneimittel (Orale Antikoagulanzien, unabhängig von ihrem Wirkmechanismus; Thrombozytenaggregationshemmer, einschließlich ASS und NSAR)

Es besteht ein erhöhtes Risiko für Blutungen. Eine klinische Kontrolle und häufigere Bestimmungen des INR sollten bei der gleichzeitigen Anwendung von oralen Antikoagulanzien durchgeführt werden. Während und nach Beendigung der Fluoxetin-Behandlung kann eine Dosisanpassung angebracht sein (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).

Cyproheptadin

Es gibt einzelne Fallberichte von verringerter antidepressiver Wirkung von Fluoxetin bei kombinerter Anwendung mit Cyproheptadin.

Hyponatriämie-induzierende Arzneimittel

Hyponatriämie ist eine unerwünschte Wirkung von Fluoxetin. Bei gleichzeitiger Anwendung mit Arzneimitteln, die mit einer Hyponatriämie verbunden sind (z.B. Diuretika, Desmopressin, Carbamazepin und Oxcarbazepin), kann das Risiko erhöht sein (siehe Abschnitt 4.8).

Arzneimittel, die die Krampfschwelle für einen epileptischen Anfall herabsetzen

Krampfanfälle sind eine unerwünschte Wirkung von Fluoxetin. Bei gleichzeitiger Anwendung mit Arzneimitteln, die zu einer Senkung der Krampfschwelle führen können (z.B. trizyklische Antidepressiva, andere SSRI, Phenothiazine, Butyrophenone, Mefloquin, Chloroquin, Bupropion, Tramadol), kann das Risiko erhöht sein.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

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

Einige epidemiologische Studien weisen zudem auf ein erhöhtes Risiko von kardiovaskulären Missbildungen hin, die mit der Anwendung von Fluoxetin im ersten Trimenon verbunden waren. Der zugrunde liegende Mechanismus ist nicht bekannt. Insgesamt weisen die Daten darauf hin, dass das Risiko nach einer Fluoxetin-Exposition der Mutter für ein Kind, eine kardiovaskulären Missbildungen zu bekommen, im Bereich von 2/100 liegt, im Vergleich zu einer erwarteten Rate entsprechender Missbildungen für solche Defekte von ungefähr 1/100 in der Allgemeinbevölkerung.
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 Fällen pro 1000 Schwangerschaften auf.
Obwohl Fluoxetin während der Schwangerschaft gegeben werden kann, muss darüber hinaus besonders während der Spätschwangerschaft und kurz vor der Geburt mit Vorsicht vorgegangen werden, da einige andere Wirkungen bei Neugeborenen berichtet wurden: Irritabilität, Zittern, erniedrigter Muskeltonus, anhaltendes Weinen, Schwierigkeiten beim Saugen 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.

Stillzeit

Es ist bekannt, dass Fluoxetin und sein Metabolit Norfluoxetin in die 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 haben gezeigt, dass Fluoxetin die Qualität der Spermien beeinträchtigen kann (siehe Abschnitt 5.3).
Bei einzelnen SSRIs zeigten Fallberichte von Menschen, dass dieser Effekt reversibel ist. Ein Einfluss auf die Fertilität von Menschen wurde bisher nicht beobachtet.

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

Fluoxetin hat keinen oder nur einen geringfügigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Obwohl gezeigt wurde, dass Fluoxetin die psychomotorische Leistung von gesunden Probanden nicht beeinflusst, könnte 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, bis sie einigermaßen 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 Diarrhö. Schweregrad und Häufigkeit von Nebenwirkungen können im Verlauf der Behandlung abnehmen und führen im Allgemeinen nicht zu einem Abbruch der Behandlung.

b) Liste der Nebenwirkungen

Die untenstehende Liste führt Nebenwirkungen auf, die bei Fluoxetin-Behandlung mit Erwachsenen und pädiatrischer Population beobachtet wurden. Einige dieser Nebenwirkungen treten auch bei anderen SSRI auf.
Die folgenden Häufigkeiten von Nebenwirkungen wurden anhand von klinischen Prüfungen mit Erwachsenen (n=9.297) und Spontanberichten berechnet.
Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt:
Sehr häufig (≥ 1/10); häufig (≥ 1/100, < 1/10); gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100); selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000); sehr selten (< 1/10.000), Häufigkeit nicht bekannt (auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Selten: Thrombozytopenie, Neutropenie, Leukopenie.

Erkrankungen des Immunsystems

Selten: Anaphylaktische Reaktion, Serum-Krankheit.

Endokrine Erkrankungen

Selten: Inadäquate Sekretion von antidiuretischem Hormon.

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Gelegentlich: Verminderter Appetit[1].
Selten: Hyponatriämie (einschließlich Serumnatrium-Werte unter 110 mmol/l)*.

Psychiatrische Erkrankungen

Sehr häufig: Schlaflosigkeit[2].
Häufig: Angst, Nervosität, Ruhelosigkeit, Angespanntheit, verminderte Libido[3], Schlafstörung, abnormale

Träume[4].
Gelegentlich: Depersonalisation, abnormales Denken, gehobene Stimmung, euphorische Stimmung, abnormaler Orgasmus[5], Zähneknirschen, suizidale Gedanken, suizidales Verhalten[6].
Selten: Hypomanie, Manie, Halluzination, Agitation, Panikattacken, Verwirrtheit, Dysphemie, Aggression.
Nicht bekannt: Beeinträchtigung der Konzentration.

Erkrankungen des Nervensystems
Sehr häufig: Kopfschmerzen.
Häufig: Aufmerksamkeitsstörung, Schwindel, Geschmacksstörung, Lethargie, Somnolenz[7], Tremor.
Gelegentlich: Psychomotorische Hyperaktivität, Dyskinesie, Ataxie, Gleichgewichtsstörung, Myoklonus, Gedächtnisstörung.
Selten: Krampfanfälle, Akathisie (siehe Abschnitt 4.4), buccoglossales Syndrom, Serotonin-Syndrom.

Augenerkrankungen
Häufig: Verschwommensehen. Gelegentlich: Mydriasis.

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths
Gelegentlich: Tinnitus.

Herzerkrankungen
Häufig: Palpitationen.
Selten: Ventrikuläre Arrhythmie, einschließlich Torsades de pointes, Elektrokardiogramm: QT- Verlängerung.

Gefäßerkrankungen
Häufig: Flush[8]. Gelegentlich: Hypotonie.
Selten: Vaskulitis, Vasodilatation.

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums
Häufig: Gähnen.
Gelegentlich: Dyspnoe, Epistaxis.
Selten: Pharyngitis, Wirkungen an der Lunge (einschließlich entzündlicher Prozesse unterschiedlicher Histopathologie und/oder Fibrose)[9]. Atemnot kann das einzige vorhergehende Symptom sein.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts
Sehr häufig: Diarrhö, Übelkeit.
Häufig: Erbrechen, Dyspepsie, Mundtrockenheit. Gelegentlich: Dysphagie, gastrointestinale Blutungen[10].
Selten: Schmerzen in der Speiseröhre.

Leber- und Gallenerkrankungen
Selten: Idiosynkratische Hepatitis, anomale Leberfunktionstests

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes
Häufig: Hautausschlag[11], Urtikaria, Pruritus, Hyperhidrosis. Gelegentlich: Alopezie, erhöhte Neigung zu Hämatomen, kalter Schweiß.
Selten: Angioödem, Ekchymosen, Photosensibilität, Purpura, Erythema multiforme, möglicherweise fortschreitend zu einem Stevens-Johnson-Syndrom oder einer toxischen epidermalen Nekrolyse (Lyell-Syndrom).
Nicht bekannt: Erythromelalgie

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen
Häufig: Arthralgie. Gelegentlich: Muskelzuckung. Selten: Myalgie.

Erkrankungen der Nieren und Harnwege
Häufig: Häufiges Wasserlassen[12]. Gelegentlich: Dysurie.
Selten: Harnverhalt, Miktionsstörungen.

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse
Häufig: Gynäkologische Blutung[13], erektile Dysfunktion, Ejakulationsstörung[14]. Gelegentlich: Sexuelle Dysfunktion.
Selten: Galaktorrhö, Hyperprolaktinämie, Priapismus.

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort
Sehr häufig: Fatigue[15].
Häufig: Gefühl der Nervosität, Schüttelfrost.
Gelegentlich: Unwohlsein, abnormales Gefühl, Kältegefühl, Hitzegefühl. Selten: Schleimhautblutung.

Untersuchungen
Häufig: Gewichtsabnahme.
Selten: Erhöhte Transaminase, erhöhte Gamma-Glutamyltransferase.

- 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.

[1] Einschließlich Anorexie.
[2] Einschließlich früh morgendliches Erwachen, Einschlafstörung, Durchschlafstörung.
[3] Einschließlich Libidoverlust.

[4] Einschließlich Albträume.
[5] Einschließlich Anorgasmie.
[6] Einschließlich vollendeter Suizid, suizidale Depression, absichtliche Selbstverletzung, Gedanken an Selbstverletzung, suizidales Verhalten, Suizidgedanken, Suizidversuch, morbide Gedanken, selbstverletzendes Verhalten. Diese Symptome können mit der Grundkrankheit zusammenhängen.
[7] Einschließlich Hypersomnie, Sedierung.
[8] Einschließlich Hitzewallung.
[9] Einschließlich Atelektase, interstitielle Lungenerkrankung, Pneumonitis.
[10] Umfasst am häufigsten Zahnfleischbluten, Hämatemesis, Hämatochezia, Rektalblutungen, blutigen Durchfall, Meläna und blutendes Magengeschwür.
[11] 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 Nabelausschlag.
[12] Einschließlich Pollakisurie.
[13] Einschließlich Zervixblutung, uterine Dysfunktion, Uterusblutung, genitale Blutung, Menometrorrhagie, Menorrhagie, Metrorrhagie, Polymenorrhoe, postmenopausale Blutung, uterine Hämorrhagie, vaginale Blutung.
[14] Einschließlich ausbleibende Ejakulation, Ejakulationsstörung, vorzeitige Ejakulation, verzögerte Ejakulation, retrograde Ejakulation.
[15] Einschließlich Asthenie.

c.) Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

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

Knochenbrüche: 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 (TCAs) 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

Das Absetzen von Fluoxetin führt häufig zu Absetzreaktionen. Schwindelgefühl, Empfindungsstörungen (einschließlich Parästhesien), Schlafstörungen (einschließlich Schlaflosigkeit und intensive 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 und gehen von selbst zurück, bei einigen Patienten können sie jedoch schwerwiegend sein und länger andauern (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 beobachtet wurden oder mit einer anderen Häufigkeit auftraten, sind nachfolgend beschrieben. Die Häufigkeiten dieser Nebenwirkungen sind die Ergebnisse klinischer Studien an Kindern (n=610).

In klinischen Studien an Kindern wurden suizidales Verhalten (Suizidversuch und Suizidgedanken), Feindseligkeit (mit folgenden berichteten Ereignissen: Wut, Reizbarkeit, Aggression, Agitiertheit, Aktivitäts-Syndrom), manische Reaktionen, einschließlich Manie und Hypomanie (bei diesen Patienten wurde über keine vorherigen manischen oder hypomanischen Episoden berichtet) und Epistaxis gelegentlich berichtet und häufiger bei mit Antidepressiva behandelten Kindern und Jugendlichen beobachtet, als bei denen, die Placebo erhielten.

Die Unbedenklichkeit von Fluoxetin bei einer Langzeitanwendung über 19 Wochen hinaus wurde nicht systematisch 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 auch während der klinischen Anwendung bei Kindern berichtet.

Einzelfälle von Nebenwirkungen, die möglicherweise auf eine verzögerte sexuelle Entwicklung oder Störung der Sexualfunktion hinweisen, wurden während der klinischen pädiatrischen Anwendung berichtet.

In klinischen Studien an Kindern war die Behandlung mit Fluoxetin auch 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 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 ventrikulären Arrhythmien) oder EKG-Veränderungen, die auf eine QTc-Verlängerung hinweisen, bis hin zum Herzstillstand (einschließlich sehr seltener Fälle von Torsade de pointes),, Lungeninsuffizienz und zentralnervöse Symptome, von Erregung bis zum Koma. Todesfälle nach alleiniger Überdosierung von Fluoxetin waren sehr selten.

Therapie

Eine Überwachung der Herzfunktion und der Vitalfunktionen zusammen mit allgemeinen symptomatischen und supportiven Maßnahmen wird empfohlen. Ein spezifisches Antidot ist nicht bekannt.
Eine forcierte Diurese, Hämodialyse, Hämoperfusion oder Austauschtransfusion hat wahrscheinlich keinen Nutzen. Aktivkohle, die auch 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 medizinische Überwachung notwendig sein.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antidepressiva, selektive Serotoninwiederaufnahmehemmer.
ATC-Code: N06AB03.
Fluoxetin ist ein selektiver Serotoninwiederaufnahmehemmer. Darauf ist wahrscheinlich die Wirkung zurückzuführen. Fluoxetin hat praktisch keine Affinität zu anderen Rezeptoren wie α_1-, α_2-, und ß-adrenergen, serotonergen, dopaminergen, histaminergen$_1$, Muskarin- und GABA-Rezeptoren.

Episoden einer Major Depression

Bei Patienten mit Episoden einer Major Depression wurden klinische Prüfungen im Vergleich zu Plazebo und wirksamen Vergleichssubstanzen durchgeführt. Fluoxetin war signifikant wirksamer als Plazebo, gemessen an der “Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D”. In diesen Studien kam es unter Fluoxetin, verglichen mit Plazebo, zu signifikant höheren Ansprechraten (definiert als 50% Abnahme des HAMD 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. Die klinische Erfahrung zeigt andererseits, 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 Plazebo. 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 Plazebo bezogen auf die Abnahme von Essattacken und selbstinduziertem Erbrechen. Zur Langzeitwirksamkeit kann jedoch keine Aussage gemacht werden.
Bei Patientinnen, die den Kriterien des DSM-IV für eine prämenstruelle dysphorische Störung (PMDS) entsprachen, wurden zwei Plazebo-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.

Episoden einer Major Depression (Kinder und Jugendliche)

Bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 8 Jahren und älter wurden klinische Studien im Vergleich mit Plazebo durchgeführt. In zwei Studien mit kurzer Behandlungszeit war Felicium 20 mg in einer Dosierung von 20 mg signifikant wirksamer als Plazebo, gemessen als Abnahme des Gesamtscore der Childhood Depression Rating Scale- Revised (CDRS) 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 in den Fluoxetin Studien kann vom Einschluss einer ausgewählten Patientenpopulation (bei denen es innerhalb von 3 bis 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 Plazebo, p=0,013 und 65% bei Fluoxetin vs. 54% bei Plazebo, p=0,093). In diesen beiden Studien betrug die durchschnittliche absolute Veränderung der CDRS-R vom Ausgangspunkt zum Endpunkt 20 bei Fluoxetin versus 11 bei Plazebo, (p=0,002) und 22 bei Fluoxetin versus 15 bei Plazebo (p<0,001).

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 CYP2D6 metabolisiert. Fluoxetin wird hauptsächlich in der Leber durch Desmethylierung zu dem wirksamen Metaboliten Norfluoxetin (Desmethylfluoxetin) metabolisiert.

Elimination

Die Eliminationshalbwertszeit von Fluoxetin beträgt 4 – 6 Tage und die von Norfluoxetin 4 – 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.

Risikogruppen:

Ältere Patienten:

Kinetische Parameter sind bei gesunden älteren Menschen im Vergleich zu jüngeren Personen nicht verändert.

Kinder und Jugendliche: Die durchschnittliche Fluoxetin-Konzentration ist bei Kindern etwa 2fach 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 3 – 4 Wochen erreicht.

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 Plasmakonzentrationen kommen.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Aus in vitro- oder Tierstudien gibt es keine Hinweise auf eine Karzinogenität, Mutagenität oder Einschränkung der Fortpflanzungsfähigkeit.

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 Testi-

kelgewebe 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 Geschlechtsreifung. Die Bedeutung dieser Befunde für die Anwendung beim Menschen ist nicht bekannt. Ratten, die 30 mg/kg/Tag erhielten, hatten außerdem eine verringerte Femurlänge als die Kontrolltiere und zeigten degenerative, nekrotische und regenerative Veränderungen der Skelettmuskulatur. 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.

Studien an ausgewachsenen Tieren

In einer 2-Generationen-Ratten-Reproduktions-Studie führte Fluoxetin nicht zu negativen Effekten auf das Paarungsverhalten oder die Fertilität von Ratten, war nicht teratogen, und hatte keinen Einfluss auf Wachstum, Entwicklung, oder die reproduktiven Parameter der Nachkommen. Die Konzentrationen in der Nahrung lieferten Dosen die ungefähr 1,5; 3,9 und 9,7 mg Fluoxetin / kg Körpergewicht entsprachen. Männliche Mäuse, die für 3 Monate täglich Fluoxetin-Dosen, über die Nahrung erhielten, die ungefähr 31 mg/kg Körpergewicht entsprachen, zeigten eine Abnahme des Hodengewichts und eine Hypospermatogenese. Allerdings überstieg diese Dosis die maximale Tagesdosis (MTD) da signifikante Symptome von Toxizität beobachtet wurden.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Kapselinhalt:

Lactose-Monohydrat
mikrokristalline Cellulose
Magnesiumstearat
hochdisperses Siliciumdioxid

Kapselhülle:

Gelatine
Titandioxid (E 171)
Eisenoxidhydrat gelb (E 172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

4 Jahre

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

Blisterpackungen aus PVC/PVDC/Aluminium mit 14 und 28 Stück
Möglicherweise werden nicht alle Packungsgrößen in Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

7. Inhaber der Zulassung

Stada Arzneimittel GmbH
1190 Wien

8. Zulassungsnummer

1–21931

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

16. April 1997 / 8. September 2010

10. Stand der Information

August 2015

Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.