Fluoxetin G.L. 40 mg-Filmtabletten

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Jede Filmtablette enthält Fluoxetinhydrochlorid entsprechend 40 mg Fluoxetin.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Jede Filmtablette enthält 177,64 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Filmtablette.

Weiße, oblonge Filmtabletten mit Bruchkerbe auf beiden Seiten.

Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Erwachsene:

- Episoden einer Major Depression
- Zwangsstörung
- Bulimia nervosa: Fluoxetin ist als Ergänzung zu einer Psychotherapie zur Reduktion von Essattacken und selbstinduziertem Erbrechen angezeigt.

Kinder und Jugendliche, 8 Jahre alt und älter:

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Episoden einer Major Depression

Erwachsene und ältere Patienten:

Die empfohlene Dosis beträgt 20 mg/Tag. Die Dosis 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 ist sorgfältig für den einzelnen Patienten anzupassen, damit der Patient die niedrigste wirksame Dosis erhält.

Patienten mit einer Depression sind über einen ausreichenden Zeitraum von mindestens 6 Monaten zu behandeln, 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 zwei 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 der 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.

Spezielle Patientengruppen

Kinder und Jugendliche, 8 Jahre und älter

(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. Die Dosis ist vorsichtig auf den Einzelfall abgestimmt einzustellen, damit der Patient die niedrigste wirksame Dosis erhält.

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

Kinder mit niedrigem Gewicht:

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

Bei Kindern, die auf die Behandlung ansprechen, 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 (ab 65 Jahren)

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

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Eine niedrigere Dosis oder die Einnahme in größeren Abständen (z.B. 20 mg jeden 2. Tag) ist bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion in Betracht zu ziehen (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).

Absetzreaktionen bei Beendigung der Behandlung mit Fluoxetin

Ein plötzlicher Abbruch der Behandlung ist zu vermeiden. Bei Beendigung einer Behandlung mit Fluoxetin ist die Dosis über einen Zeitraum von mindestens ein bis zwei Wochen schrittweise zu reduzieren, um das Risiko von Absetzreaktionen zu verringern (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8). Wenn nach einer Dosisreduktion oder Beendigung der Behandlung stark beeinträchtigende 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.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Fluoxetin kann mit einer Mahlzeit oder unabhängig davon eingenommen werden. Die Gesamttagesdosis kann auf einmal oder aufgeteilt in mehrere Dosen 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.

4.3 Gegenanzeigen

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

Fluoxetin darf nicht zusammen mit irreversiblen nicht-selektiven MAOI angewendet werden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

Fluoxetin darf bei Patienten mit Herzinsuffizienz nicht zusammen mit Metoprolol angewendet werden (siehe Abschnitt 4.5).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren

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

Sollte aufgrund klinischer Notwendigkeit dennoch die Entscheidung für eine Behandlung getroffen werden, ist der Patient im Hinblick auf das Auftreten 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 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 Abschnitte 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 4.8 und 5.3). Wachstum und pubertäre Entwicklung (Körpergröße, Gewicht, Tanner-Stadium) ist deshalb während und nach der 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/jungen Menschen 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 Vorgeschichte 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 instabilem Anfallsleiden/Epilepsie zu vermeiden. Patienten mit einer gut eingestellten Epilepsie müssen sorgfältig überwacht werden (siehe Abschnitt 4.5).

Elektrokrampfbehandlung

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

Johanniskraut

Werden selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer und pflanzliche Arzneimittel, die Johanniskraut (Hypericum perforatum) enthalten, zusammen angewendet, kann es zu einer Zunahme von serotonergen Wirkungen wie einem Serotoninsymptom kommen.

Manie

Antidepressiva sind bei Patienten mit einer Manie/Hypomanie in der Anamnese mit Vorsicht anzuwenden. 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 Auswirkungen

Nach der Markteinführung wurden Fälle von QT-Intervall-Verlängerung und ventrikulärer Arrhythmie, einschließlich Torsade de pointes, berichtet (siehe Abschnitte 4.5, 4.8 und 4.9). Fluoxetin ist mit Vorsicht bei Patienten mit Voraussetzungen wie einem angeborenen Long- QT-Syndrom, einer positiven Familienanamnese für QT-Zeit-Verlängerung oder anderen klinischen Voraussetzungen, die für Arrhythmien prädisponieren (z.B. Hypokaliämie und Hypomagnesiämie, Bradykardie, akuter Herzmuskelinfarkt oder dekompensiertes Herzversagen) bzw. einer erhöhten Fluoxetin-Aufnahme (z.B. Leberfunktionsstörung) anzuwenden.

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, ist die Behandlung zu unterbrechen und ein EKG zu machen.

Gewichtsverlust

Bei Patienten, die Fluoxetin einnehmen, 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 Suiziden (suizidalen Ereignisse) 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 Suizidgedanken oder -versuchen erhöht. Diese Patienten sind daher während der Behandlung besonders sorgfältig zu überwachen. Eine Meta-Analyse von placebokontrollierten klinischen Studien mit Antidepressiva bei erwachsenen Patienten mit psychiatrischen Erkrankun-

gen zeigte bei Patienten, die jünger als 25 Jahre sind, ein erhöhtes Suizidrisiko verglichen mit Placebo.
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 ungewöhnliche 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 Serotoninwiederaufnahme- Hemmer

Absetzreaktionen treten bei Beendigung der Behandlung häufig auf, besonders wenn die Behandlung plötzlich abgebrochen wird (siehe Abschnitt 4.8). In klinischen Studien traten sowohl in der Fluoxetin-Gruppe als auch in der Placebo-Gruppe bei 60% der Patienten nach Absetzen der Behandlung Nebenwirkungen auf. Von diesen Nebenwirkungen waren 17% in der Fluoxetin-Gruppe und 12% in der Placebo-Gruppe schwerwiegend.
Das Risiko von Absetzreaktionen kann von mehreren Faktoren abhängen, einschließlich Dauer der Behandlung, Dosis und Geschwindigkeit der Dosisreduktion. Schwindelgefühl, Empfindungsstörungen (einschließlich Parästhesien), Schlafstörungen (einschließlich Schlaflosigkeit und 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 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 bis 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 Absetzreaktionen bei Beendigung der Behandlung mit Fluoxetin, 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 und Arzneimitteln, von denen bekannt ist, dass sie die Plättchenfunktion beeinflussen (z.B. atypische Neuroleptika wie Clozapin, Phenothiazine, die meisten trizyklischen Antidepressiva, Acetylsalicylsäure, nicht-steroidale Antirheumatika) oder von anderen Substanzen, die das Blutungsrisiko erhöhen sowie bei Patienten mit Blutungen in der Anamnese (siehe Abschnitt 4.5).

Mydriasis

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

Serotoninsyndrom oder malignes neuroleptisches Syndrom

Selten wurde im Zusammenhang mit einer Fluoxetin-Behandlung über die Entwicklung eines Serotoninsyndroms oder Ereignisse berichtet, die einem malignen neuroleptischen Syndrom ähnelten, besonders, wenn Fluoxetin zusammen mit anderen serotonergen (unter anderem L- Tryptophan) und/oder neuroleptischen Arzneimitteln gegeben wurde (siehe Abschnitt 4.5). Da diese Syndrome zu möglicherweise lebensbedrohlichen Zuständen führen können, 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 MAOIs

Es sind einige Fallberichte mit schwerwiegenden und manchmal fatalen Reaktionen bekannt, bei denen Patienten ein SSRI gemeinsam mit einem irreversiblen nicht-selektiven Monoamin- oxidasehemmer (MAOI) verabreicht wurde.
Diese Fälle zeigten Hinweise auf ein mögliches Serotoninsyndrom (welches mit dem malignen neuroleptischen Syndrom verwechselt, oder als solches diagnostiziert werden kann). Bei Patienten, die diese Reaktionen aufweisen, kann Cyproheptadin oder Dantrolen hilfreich sein. Symptome, die bei einer Wechselwirkung mit MAOI auftreten, können sein: Hyperthermie, Muskelrigidität, Myoklonus, autonome Instabilität mit einer möglichen schnellen Fluktuation der Vitalparameter und Veränderungen des mentalen Zustandes ein-

schließlich Verwirrung, Reizbarkeit und extreme Agitiertheit, fortschreitend bis zum Delirium und Koma.
Daher ist die gemeinsame Verabreichung von einem irreversiblen nicht-selektiven MAOI mit Fluoxetin kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Wegen der 2-Wochen andauernden Wirkung des MAOI darf die Behandlung mit Fluoxetin frühestens 2 Wochen nach Beendigung eines irreversiblen nicht-selektiven MAOI begonnen werden. Gleichermaßen müssen zumindest 5 Wochen nach einer Fluoxetin-Therapie verstreichen, bevor mit einem irreversiblen nicht- selektiven MAOI begonnen wird.
Dieses Arzneimittel enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose- Intoleranz, Lapp-Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel 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).

Eine gemeinsame Anwendung mit folgenden Arzneimitteln ist kontraindiziert:

Irreversible nicht-selektive MAOIs

Es sind einige Fallberichte mit schwerwiegenden und manchmal fatalen Reaktionen bekannt, bei denen Patienten ein SSRI gemeinsam mit einem irreversiblen nicht-selektiven Monoamin- oxidasehemmer (MAOI) verabreicht wurde.
Diese Fälle zeigten Hinweise auf ein mögliches Serotoninsyndrom (welches mit dem malignen neuroleptischen Syndrom verwechselt, oder als solches diagnostiziert werden kann). Bei Patienten, die diese Reaktionen aufweisen, kann Cyproheptadin oder Dantrolen hilfreich sein. Symptome, die bei einer Wechselwirkung mit MAOI auftreten, können sein: Hyperthermie, Muskelrigidität, Myoklonus, autonome Instabilität mit einer möglichen schnellen Fluktuation der Vitalparameter und Veränderungen des mentalen Zustandes einschließlich Verwirrung, Reizbarkeit und extreme Agitiertheit, fortschreitend bis zum Delirium und Koma.
Daher ist die gemeinsame Verabreichung von einem irreversiblen nicht-selektiven MAOI mit Fluoxetin kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Wegen der 2-Wochen andauernden Wirkung des MAOI darf die Behandlung mit Fluoxetin frühestens 2 Wochen nach Beendigung eines irreversiblen nicht-selektiven MAOI begonnen werden. Gleichermaßen müssen zumindest 5 Wochen nach einer Fluoxetin-Therapie verstreichen, bevor mit einem irreversiblen nicht- selektiven MAOI begonnen wird.

Metoprolol bei Herzinsuffizienz

Fluoxetin hemmt den Metoprolol-Metabolismus. Dadurch ist bei gemeinsamer Verabreichung das Risiko einer exzessiven Bradykardie durch Metoprolol möglicherweise erhöht (siehe Abschnitt 4.3).

Eine gemeinsame Anwendung mit folgenden Arzneimitteln ist nicht zu empfehlen:

Tamoxifen

Eine pharmakokinetische Interaktion zwischen CYP2D6-Inhibitoren und Tamoxifen mit 65 bis 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 inklusive Linezolid und Methylthioniumchlorid (Methylenblau)

Bei gemeinsamer Verabreichung ist das Risiko eines Serotoninsyndroms (einschließlich Diarrhoe, Tachykardie, Schwitzen, Tremor, Verwirrung oder Koma) erhöht. Wenn eine gemeinsame Verabreichung dieser Substanzen mit Fluoxetin dennoch nicht vermieden werden kann, sind engmaschige klinische Kontrollen vorzunehmen und die gleichzeitig verabreichten Arzneimittel sind mit der niedrigst empfohlenen Dosis zu initiieren (siehe Abschnitt 4.4).

Mequitazin

Das Risiko von Nebenwirkungen durch Mequitazin (wie z.B. QT-Intervall-Verlängerung) ist bei gemeinsamer Verabreichung erhöht, da Fluoxetin den Metabolismus hemmt.

Eine gemeinsame Anwendung mit folgenden Arzneimitteln sollte mit Vorsicht erfolgen:

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, Selegilin (MAOI-B), Johanniskraut (Hypericum perforatum))

Es gibt Berichte über das Auftreten eines milden Serotoninsyndroms, wenn SSRIs zusammen mit Arzneimitteln gegeben wurden, die ebenfalls einen serotonergen Effekt haben. Daher darf Fluoxetin nur mit Vorsicht zusammen mit diesen Arzneimitteln angewendet werden und eine engere und häufigere klinische Überwa-

chung ist erforderlich (siehe Abschnitt 4.4).

QT-Intervall-Verlängerungen

Pharmakokinetische und pharmakodynamische Vergleichsstudien zwischen Fluoxetin und anderen Arzneimitteln, die 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-Mittel, 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, unabhängig vom Wirkmechanismus, Thrombozytenaggregationshemmer einschließlich Acetylsalicylsäure und NSAR)

Es können vermehrt Blutungen auftreten. Klinische Überwachung und eine häufigere Überprüfung der Prothrombinzeit (INR) ist mit oralen Antikoagulatien erforderlich. Eine Dosisanpassung während der Behandlung mit Fluoxetin und nach deren Beendigung erscheint zweckmäßig (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).

Cyproheptadin

Es liegen einzelne Fallbericht vor, die von einer reduzierten antidepressiven Wirkung von Fluoxetin bei gemeinsamer Verabreichung mit Cyproheptadin berichten.

Arzneimittel, die Hyponatriämie bewirken

Hyponatriämie ist eine unerwünschte Nebenwirkung von Fluoxetin. Bei der Kombination mit anderen Arzneimitteln, die eine Hyponatriämie bewirken können (z.B. Diuretika, Desmopressin, Carbamazepin und Oxcarbazepin), ist das Risiko dieser Nebenwirkung möglicherweise erhöht (siehe Abschnitt 4.8).

Krampfschwelle-senkende Arzneimittel

Krampfanfälle sind eine unerwünschte Nebenwirkung von Fluoxetin. Bei der Kombination mit anderen Arzneimitteln, die die Krampfschwelle herabsetzen können (z.B. trizyklische Antidepressiva und andere selektive Serotoninwiederaufnahme-Hemmer, Phenothiazine, Butyrophenone, Mefloquin, Chloroquin, Bupropion, Tramadol), ist das Risiko dieser Nebenwirkung möglicherweise erhöht.

Andere Arzneimittel, die durch CYP2D6 metabolisiert werden

Da Fluoxetin (wie trizyklische Antidepressiva und andere selektive Serotoninwiederaufnahme- Hemmer) ein starker Inhibitor des CYP2D6-Enzymes ist, kann die gleichzeitige Behandlung mit Arzneimitteln, die auch durch dieses Enzymsystem metabolisiert werden, zu Wechselwirkungen führen. Dies sind insbesondere Arzneimittel mit geringer therapeutischer Breite (wie Flecainid, Propafenon und Nebivolol) und solche, die titriert werden, aber auch Atomoxetin, Carbamazepin, trizyklischen Antidepressiva und Risperidon. Die Dosis dieser Arzneimittel soll am unteren Ende ihres Dosisbereichs eingeleitet und eingestellt werden. Dies trifft auch zu, wenn Fluoxetin in den letzten 5 Wochen eingenommen wurde.

Kinder und Jugendliche

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

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

Einige epidemiologische Studien weisen 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 kardiovaskuläre Missbildung 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 1.000 Schwangerschaften. In der Allgemeinbevölkerung treten 1 bis 2 Fälle pro 1.000 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 bis 6 Tage) und seines wirksamen Metaboliten Norfluoxetin (4 bis 16 Tage) zusammenhängen.

Stillzeit

Es ist bekannt, dass Fluoxetin und sein Metabolit Norfluoxetin mit der Muttermilch ausgeschieden werden. Bei gestillten Säuglingen wurden Nebenwirkungen berichtet. Wenn eine Behandlung mit Fluoxetin für notwendig erachtet 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 einen vernachlässigbaren 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 bei einer Fluoxetinbehandlung bei Erwachsenen, Kindern und Jugendlichen auf. Einige dieser Nebenwirkungen treten auch bei anderen SSRIs auf.
Die folgenden Häufigkeiten wurden anhand von klinischen Prüfungen an Erwachsenen (n = 9297) und Spontanberichten berechnet.
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: Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar.

Systemorganklasse	***Häufigkeit***	***Nebenwirkung***
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Selten	Thrombozytopenie, Neutropenie, Leukopenie
Erkrankungen des Immunsystems	Selten	Anaphylaktische Reaktion Serumkrankheit
Endokrine Erkrankungen	Selten	Störung der Sekretion des antidiuretischen Hormons
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 Gehobene Stimmung, euphorische Stimmung Abnormales Denken Abnormaler Orgasmus[5] Zähneknirschen Suizidgedanken und suizidales Verhalten[6]
	Selten	Hypomanie Manie Halluzinationen 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 Beeinträchtigung der Gedächtnisleistung
	Selten	Krampfanfälle Akathisie Orale Automatismen (buccoglossales Syndrom) Serotoninsyndrom
Augenerkrankungen	Häufig	Verschwommenes Sehen
	Gelegentlich	Mydriasis
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Gelegentlich	Tinnitus
Herzerkrankungen	Häufig	Palpitation
	Selten	Ventrikuläre Arrhythmie einschließlich Torsade de pointes Verlängertes QT-Intervall
Gefäßerkrankungen	Häufig	Flush[8]
	Gelegentlich	Hypotonie
	Selten	Vaskulitis Vasodilatation
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Häufig	Gähnen
	Gelegentlich	Dyspnoe Epistaxis
	Selten	Pharyngitis Pulmonale Ereignisse (entzündliche Prozesse unterschiedlicher Histopathologie und/oder Fibrose)[9] - Atemnot kann das einzige vorher- gehende Symptom sein
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sehr häufig	Diarrhoe, Übelkeit
	Häufig	Erbrechen Dyspepsie Mundtrockenheit
	Gelegentlich	Dysphagie Gastrointestinale Blutungen[10]
	Selten	Schmerzen in der Speiseröhre
Leber- und Gallenerkrankungen	Selten	Idiosynkratische Hepatitis
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Häufig	Ausschlag[11] Urtikaria Pruritus Hyperhidrose
	Gelegentlich	Alopezie Erhöhte Blutungsneigung Kalter Schweiß
	Selten	Angioödem Ekchymose Photosensibilität Purpura Erythema multiforme Stevens-Johnson-Syndrom, Toxische epidermale 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	Galaktorrhoe, Hyperprolaktinämie, Priapismus
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr häufig	Fatigue[15]
	Häufig	Gefühl der Nervosität Schüttelfrost
	Gelegentlich	Unwohlsein Anormales Gefühl Kältegefühl Hitzegefühl
	Selten	Schleimhautblutung
Untersuchungen	Häufig	Gewichtsverlust
	Selten	Erhöhte Transaminase-Werte, erhöhte GGT

* 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 Suizid, suizidale Depression, absichtliches selbstverletzendes Verhalten, selbstverletzende Gedanken, suizidales Verhalten, suizidale Gedanken, Selbstmordversuche, morbide Gedanken, selbstverletzendes Verhalten. Diese Symptome könnten mit der Grunderkrankung zusammenhängen.

7 Einschließlich Hypersomnie, Sedierung

8 Einschließlich Hitzewallung

9 Einschließlich Atelektase, interstitielle Lungenkrankheit, Pneumonitis

10 Am häufigsten wurden Zahnfleischbluten, Haematemesis (Bluterbrechen), Haematochezia (Blut im Stuhl), Rektumblutung, hämorrhagische Diarrhoe, Melaena (Teerstuhl) und Blutungen aus Magengeschwüren beobachtet.

11 Einschließlich Erythem, schuppender Ausschlag, Hitzeausschlag, Ausschlag, erythematöser Ausschlag, follikulärer Ausschlag, generalisierter Ausschlag, makulärer Ausschlag, makulo- papulöser 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

Beschreibung einzelner ausgewählter Nebenwirkungen

Suizid/suizidale Gedanken oder klinische Verschlechterung

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

Knochenfrakturen

Epidemiologische Studien, hauptsächlich bei Patienten älter als 50 Jahre, zeigten ein erhöhtes Risiko für Knochenfrakturen bei Patienten, die SSRIs oder trizyklische Antidepressiva erhielten. Der zugrunde liegende

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), 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 schwerwiegend sein und länger bestehen bleiben (siehe Abschnitt 4.4). Es wird daher geraten, wenn eine Behandlung mit Fluoxetin nicht mehr erforderlich ist, die Dosis schrittweise zu reduzieren (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Kinder und Jugendliche (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1)

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

In klinischen Studien an Kindern wurden suizidales Verhalten (Suizidversuch und Suizidgedanken), Feindseligkeit (die berichteten Nebenwirkungen waren Wut, Reizbarkeit, Aggression, Agitation, Aktivierungssyndrom), 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 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 während der klinischen Anwendung bei Kindern berichtet (siehe auch Abschnitt 5.1).

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 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 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 hin zum Koma. Todesfälle nach alleiniger Überdosierung von Fluoxetin waren sehr selten.

Therapie

Eine Überwachung der Herzfunktion und der Vitalfunktionen wird empfohlen zusammen mit allgemeinen symptomatischen und supportiven 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 medizinische Überwachung notwendig sein.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antidepressiva, selektive Serotoninwiederaufnahme- Hemmer;
ATC-Code: N06AB03

Wirkmechanismus
Fluoxetin ist ein selektiver Serotoninwiederaufnahme-Hemmer. Darauf ist wahrscheinlich der Wirkmechanismus zurückzuführen. Fluoxetin hat praktisch keine Affinität zu anderen Rezeptoren wie z.B. α_1-, α_2- und β-adrenerge, serotonerge, dopaminerge, histaminerge, muskarinerge 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 der primären Wirksamkeitsparameter (Irritabilität, Angstgefühle und Dysphorie) beobachtet. In der zweiten Studie mit einer Dosierung 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: Bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 8 Jahren und älter wurden klinische Studien im Vergleich zu 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 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 Sicherheit und Wirksamkeit für einen über 9 Wochen hinausgehenden Zeitraum. Allgemein war die Wirksamkeit von Fluoxetin nur mäßig. In einer der beiden pivotalen Studien zeigten die Ansprechraten (der primäre Endpunkt, definiert als 30% Abnahme des CDRS-R Score) einen statistisch signifikanten Unterschied (58% bei Fluoxetin vs. 32% bei Placebo, $p = 0{,}013$ und 65% bei Fluoxetin vs. 54% bei Placebo, $p = 0{,}093$). In diesen beiden Studien betrug die durchschnittliche absolute Veränderung der CDRS-R vom Ausgangspunkt zum Endpunkt 20 bei Fluoxetin versus 11 bei Placebo ($p = 0{,}002$) und 22 bei Fluoxetin versus 15 bei Placebo ($p < 0{,}001$).
Auswirkungen auf das Wachstum (siehe auch 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 matched control Beobachtungsstudie mit 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 unbehandelten matched 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 bis 40l/kg).

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

Biotransformation

Fluoxetin hat eine nicht-lineare Pharmakokinetik mit einem First-Pass-Effekt 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 Demethylierung zu dem wirksamen Metaboliten Norfluoxetin (Demethylfluoxetin) metabolisiert.

Elimination

Die Eliminationshalbwertszeit von Fluoxetin beträgt 4 bis 6 Tage und die von Norfluoxetin 4 bis 16 Tage. Aufgrund dieser langen Halbwertszeiten verbleibt auch 5 bis 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

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

Eingeschränkte Leberfunktion:

Bei 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 ist in Betracht zu ziehen.

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

Basierend auf den konventionellen Studien zur Genotoxizität und zum kanzerogenen Potential lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Studien an adulten 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.

Studien an Jungtieren

In einer toxikologischen Studie mit jungen CD-Ratten führte die Gabe von 30 mg Fluoxetin- hydrochlorid 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 sowie 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. Diese Daten werden 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

Tablettenkern:
Lactose-Monohydrat
Mikrokristalline Cellulose
Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A)
Hochdisperses Siliciumdioxid
Magnesiumstearat
Tablettenüberzug:
Macrogol 6000
Hypromellose
Titandioxid (E 171)
Talkum
Polyacrylat Dispersion 30%

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

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

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Faltschachtel mit PVC/Aluminium-Blisterpackung
14 und 28 Filmtabletten
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. Inhaber der Zulassung

G.L. Pharma GmbH,
8502 Lannach

8. Zulassungsnummer

1–30876

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

17. November 2011

10. Stand der Information

Dezember 2015

Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.