

FACHINFORMATION

(Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Fluoxetin G.L. 20 mg-Kapseln

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Kapsel enthält Fluoxetin hydrochlorid, entsprechend 20 mg Fluoxetin.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapseln

Hellgrün-elfenbeinfarbene, undurchsichtige Hartgelatine-Kapseln mit weißem Pulver im Inneren

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

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

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Nur zum Einnehmen für Erwachsene

Dosierung:

Episoden einer Major Depression

Erwachsene und ältere Patienten: 20 – 60 mg/Tag. Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 20 mg/Tag. Die Dosis soll innerhalb von 3 bis 4 Wochen nach Behandlungsbeginn und danach, wenn es klinisch angezeigt ist, überprüft und falls erforderlich, angepasst werden. Obwohl bei höheren Dosen möglicherweise vermehrt Nebenwirkungen auftreten können, kann nach drei Wochen eine schrittweise Dosiserhöhung bis auf höchstens 60 mg in Betracht gezogen werden, wenn der Patient nicht auf die Behandlung mit 20 mg anspricht.

Entsprechend der "Consensus" Erklärung der WHO sollten Antidepressiva mindestens 6 Monate lang angewendet werden.

Zwangsstörung

Erwachsene und ältere Patienten: 20 mg/Tag bis 60 mg/Tag. Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 20 mg/Tag. Obwohl bei höheren Dosen möglicherweise vermehrt Nebenwirkungen auftreten können, kann nach zwei Wochen eine schrittweise Dosiserhöhung bis auf höchstens 60 mg in Betracht gezogen werden, wenn der Patient nicht auf die Behandlung mit 20 mg anspricht.

Wenn es innerhalb von 10 Wochen nicht zu einer Besserung kommt, sollte 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 einer Zwangsstörung um eine chronische Erkrankung handelt, ist es vernünftig bei Patienten, die auf die Behandlung angesprochen haben, die Behandlung über 10 Wochen hinaus fortzusetzen. Die Dosis sollte sorgfältig für den einzelnen Patienten angepasst werden, damit der Patient die niedrigste wirksame Dosis erhält. Die Notwendigkeit der Behandlung sollte von Zeit zu Zeit überprüft werden. Einige Kliniker empfehlen eine begleitende Verhaltenstherapie bei Patienten, die gut auf die Pharmakotherapie angesprochen haben.

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

Bulimia nervosa

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

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 unabhängig davon eingenommen werden.

Wenn die Einnahme beendet wird, verbleibt für Wochen noch wirksame Substanz im Körper. Dies sollte bei Beginn oder Beendigung der Behandlung bedacht werden.

Kinder und Jugendliche:

Die Anwendung von Fluoxetin bei Kindern und Jugendlichen (unter 18 Jahre) wird nicht empfohlen (siehe 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung und 4.8. Nebenwirkungen).

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.

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion und Patienten, die zusätzlich andere Arzneimittel einnehmen.

Eine niedrigere Dosis oder die Einnahme in größeren Abständen (z.B. 20 mg jeden 2. Tag) sollte in Betracht gezogen werden bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion (siehe 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften) oder bei Patienten, die zusätzlich andere Arzneimittel einnehmen, bei denen es zu Wechselwirkungen mit Fluoxetin kommen kann (siehe 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen).

Art der Anwendung:

Fluoxetin G.L. 20 mg-Kapseln können zu den Mahlzeiten oder unabhängig davon mit ausreichend Flüssigkeit eingenommen werden.

Dauer der Anwendung:

Die Behandlungsdauer ist individuell festzulegen.

Ein plötzlicher Abbruch der Behandlung sollte vermieden werden. Bei Beendigung einer Behandlung mit Fluoxetin sollte die Dosis schrittweise reduziert werden, um das Risiko von Absetzreaktionen zu verringern (siehe Abschnitt 4.4 „Warnhinweise für die Anwendung“ und Abschnitt 4.8.Nebenwirkungen“). Wenn nach einer Dosisreduktion oder Beendigung der Behandlung stark beeinträchtigende Symptome auftreten, sollte erwogen werden, die bisher verschriebene Dosis erneut einzunehmen. Danach kann der Arzt fortfahren, die Dosis zu reduzieren, jedoch in kleineren Schritten.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen Fluoxetin oder einen der sonstigen Bestandteile des Präparates.

Monoaminoxidasehemmer: Schwerwiegende, in einigen Fällen tödliche Reaktionen wurden berichtet bei Patienten, die einen selektiven Serotoninwiederaufnahmehemmer (SSRI) zusammen mit einem Monoaminoxidasehemmer (MAOI) eingenommen haben sowie bei Patienten, die vor kurzem die Einnahme eines SSRI beendet und mit der Einnahme eines MAOI begonnen haben. Die Behandlung mit Fluoxetin darf frühestens 2 Wochen nach Beendigung einer Behandlung mit einem irreversiblen MAOI begonnen werden.

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

Daher darf Fluoxetin nicht zusammen mit einem nicht-selektiven MAOI angewendet werden. Ebenso sollten nach dem Ende einer Behandlung mit Fluoxetin mindestens 5 Wochen vergehen, bevor die Behandlung mit einem MAOI begonnen wird. Wenn Fluoxetin über lange Zeit und/oder in hoher Dosierung verordnet wurde, sollte ein längerer Zeitraum in Betracht gezogen werden.

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Warnhinweise

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.

Vorsichtsmaßnahmen

Krampfanfälle: Krampfanfälle sind ein mögliches Risiko bei Antidepressiva. Daher sollte, 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 sollte bei Patienten mit instabilen Anfallsleiden/Epilepsie vermieden werden. Patienten mit einer gut eingestellten Epilepsie müssen sorgfältig überwacht werden.

Manie: Antidepressiva sollten bei Patienten mit einer Manie/Hypomanie in der Vorgeschichte 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 <10ml/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.

Herzerkrankungen: Bei 312 Patienten, die Fluoxetin in doppelblinden klinischen Prüfungen erhielten, wurden im EKG keine Leitungsanomalien beobachtet, die zu einem Herzblock führten. Die Erfahrung bei akuten Herzerkrankungen ist jedoch begrenzt, daher ist Vorsicht geboten.

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

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

Suizid/Suizidgedanken oder klinische Verschlechterung: Depression ist mit einem erhöhten Risiko für das Auftreten von Suizidgedanken, selbstschädigendem Verhalten und Suizide (suizidale Ereignisse) verbunden.

Dieses Risiko dauert an, bis es zu einer signifikanten Besserung der Symptome der Depression kommt. Da die Besserung der Symptomatik nicht während den ersten Wochen der Behandlung auftritt, sollen Patienten bis zum Eintritt der Besserung engmaschig überwacht werden. Es ist eine generelle klinische Erfahrung, dass das Suizidrisiko in den frühen Stadien einer Besserung steigt.

Andere psychiatrische Erkrankungen, für die Fluoxetin G.L. 20 mg-Kapseln verschrieben werden, 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. Diese Patienten sollen daher während der Behandlung besonders sorgfältig überwacht werden. Eine Meta-Analyse von Placebo-kontrollierten klinischen Studien mit Antidepressiva bei erwachsenen Patienten mit psychiatrischen Erkrankungen zeigte 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, sollte 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 kann es zur Entwicklung von Akathisien kommen, 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 SSRI:

Absetzreaktionen treten bei Beendigung einer Behandlung häufig auf, besonders wenn die Behandlung plötzlich abgebrochen wird (siehe abschnitt 4.8 Nebenwirkungen). 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 Dosisreaktion. Schwindelgefühl, Empfindungsstörungen (einschließlich Parästhesien), Schlafstörungen (einschließlich Schlaflosigkeit und intensiven Träumen), 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 die Symptome von selbst zurück und klingen innerhalb von 2 Wochen ab. Bei einigen Personen können sie länger anhalten (2-3 Monate oder länger). Es wird daher empfohlen, bei einer Beendigung der Behandlung mit Fluoxetin die Dosis über einen Zeitraum von mindestens ein bis zwei Wochen schrittweise zu reduzieren, entsprechend den Bedürfnissen des Patienten.

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, nichtsteroidale Antirheumatika) oder von anderen Substanzen, die das Blutungsrisiko erhöhen sowie bei Patienten mit Blutungen in der Vorgeschichte.

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 Serotoninwiederaufnahmehemmer und pflanzliche Arzneimittel, die Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) enthalten, zusammen angewendet, kann es zu einer Zunahme von serotonergen Wirkungen wie einem Serotoninsyndrom kommen.

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. 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 zu Delirium und Koma) die Behandlung mit Fluoxetin abgesetzt und eine unterstützende symptomatische Behandlung eingeleitet werden.

Anwendung bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren

Fluoxetin sollte nicht zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren angewendet werden. Suizidale Verhaltensweisen (Suizidversuch und Suizidgedanken) sowie Feindseligkeit (vorwiegend Aggressivität, oppositionelles Verhalten und Wut) wurden in klinischen Studien häufiger bei mit Antidepressiva behandelten Kindern und Jugendlichen beobachtet als bei Kindern und Jugendlichen, die mit Placebo behandelt wurden. Sollte aufgrund klinischer Notwendigkeit dennoch die Entscheidung für eine Behandlung getroffen werden, ist der Patient im Hinblick auf das Auftreten suizidaler Symptome sorgfältig zu

überwachen. Darüber hinaus fehlen Langzeitdaten zur Sicherheit bei Kindern und Jugendlichen in Bezug auf Wachstum, Reifung sowie kognitive Entwicklung und Verhaltensentwicklung.

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). 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. Wachstum und pubertäre Entwicklung (Körpergröße, Gewicht, Tanner-Stadium) sollten deshalb während und nach einer Behandlung mit Fluoxetin überwacht werden. Bei einer Verzögerung sollte die Überweisung an einen Kinderarzt erwogen werden.

In klinischen Studien an Kindern wurden häufig Manien und Hypomanien berichtet (siehe Abschnitt 4.8).

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Halbwertszeit: Die langen Eliminationshalbwertszeiten von Fluoxetin und Norfluoxetin (siehe 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften) sollten bei der Möglichkeit von pharmakodynamischen oder pharmakokinetischen Wechselwirkungen beachtet werden (z.B. beim Umstellen von Fluoxetin auf ein anderes Antidepressivum).

Monoaminoxidase-Hemmer: (siehe 4.3 Gegenanzeigen)

Nicht empfohlene Kombinationen:

MAOI-A (siehe 4.3 Gegenanzeigen)

Kombinationen, die nur mit Vorsicht angewendet werden können:

MAOI-B (Selegilin): Risiko eines Serotoninsyndroms. Eine klinische Überwachung wird empfohlen.

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

Arzneimittel mit serotonerger Wirkung: Die gleichzeitige Gabe von Arzneimitteln mit serotonerger Wirkung (z.B. Tramadol, Triptane) kann das Risiko eines Serotoninsyndroms erhöhen. Bei der gleichzeitigen Anwendung von Triptanen besteht das zusätzliche Risiko einer koronaren Gefäßverengung und Hypertonie.

Lithium und Tryptophan: Es gibt Berichte über ein Serotoninsyndrom, wenn SSRIs zusammen mit Lithium oder Tryptophan gegeben wurden. Daher darf Fluoxetin nur mit Vorsicht zusammen mit diesen Arzneimitteln angewendet werden. Wird Fluoxetin zusammen mit Lithium angewendet, ist eine engere und häufigere klinische Überwachung erforderlich.

CYP2D6 Isoenzyme: Da Fluoxetin (wie trizyklische Antidepressiva und andere selektive Serotoninwiederaufnahmehemmer) durch das Cytochrom P4502D6 Isoenzym-System der Leber metabolisiert wird, kann die gleichzeitige Behandlung mit Arzneimitteln, die auch durch dieses Enzymsystem metabolisiert werden, zu Wechselwirkungen führen. Bei einer gleichzeitigen Behandlung mit Arzneimitteln, die hauptsächlich durch dieses Isoenzym metabolisiert werden und eine geringe therapeutische Breite haben (wie Flecainid, Encainid, Carbamazepin und trizyklische Antidepressiva), sollte die Dosis dieser Arzneimittel am unteren Ende ihres Dosisbereichs liegen. Dies trifft auch zu, wenn Fluoxetin in den letzten 5 Wochen eingenommen wurde.

Orale Antikoagulantien: Wenn Fluoxetin und orale Antikoagulantien gleichzeitig gegeben wurden, wurde gelegentlich über eine Änderung der blutgerinnungshemmenden Wirkungen (Laborwerte und/oder klinische Anzeichen) berichtet, ohne einheitliches Muster, aber auch

mit der Zunahme von Blutungen. Bei Patienten, die mit Warfarin behandelt werden, muss der Blutgerinnungsstatus sorgfältig überwacht werden, wenn eine Behandlung mit Fluoxetin begonnen oder beendet wird (siehe Vorsichtsmaßnahmen Blutungen).

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

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.

Johanniskraut: Wie bei anderen SSRIs kann es zwischen Fluoxetin und dem pflanzlichen Arzneimittel Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) zu pharmakodynamischen Wechselwirkungen kommen, die zu einer Zunahme von Nebenwirkungen führen können.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft: Einige epidemiologische Studien lassen auf ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Defekte verbunden mit der Einnahme von Fluoxetin während des ersten Schwangerschaftstrimenons schließen. Der Mechanismus ist unbekannt. Insgesamt deuten die Daten darauf hin, dass das Risiko für einen kardiovaskulären Defekt beim Neugeborenen nach Fluoxetin-Einnahme durch die Mutter im Bereich 2/100 ist, verglichen mit einer für diese Defekte erwarteten Häufigkeit von ungefähr 1/100 in der Normalbevölkerung.

Nach der Einnahme von Fluoxetin während der Schwangerschaft, besonders während der Spätschwangerschaft und kurz vor der Geburt, wurden die folgenden Wirkungen bei Neugeborenen berichtet: Irritabilität, Zittern, Muskelhypotonie, anhaltendes Schreien, 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.

Epidemiologische Daten lassen darauf schließen, dass die Gabe von SSRIs (Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer) in der Schwangerschaft, besonders in der späten Schwangerschaft, das Risiko einer persistierenden pulmonalen Hypertonie beim Neugeborenen erhöhen könnte. Das beobachtete Risiko betrug ca. 5 Fälle pro 1000 Schwangerschaften. In der Normalbevölkerung treten 1 bis 2 Fälle von persistierender pulmonaler Hypertonie beim Neugeborenen pro 1000 Schwangerschaften auf.

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

4.7 Auswirkungen 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 sollte geraten werden, solange nicht Auto zu fahren oder gefährliche Maschinen zu bedienen, bis sie einigermaßen sicher sind, dass ihre Leistungsfähigkeit nicht beeinträchtigt ist.

4.8 Nebenwirkungen

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeitsangaben zugrunde gelegt:

Einteilung der Häufigkeiten

Sehr häufig: >1/10, häufig: >1/100, <1/10, gelegentlich: >1/1000, <1/100, selten: >1/10000, <1/1000, sehr selten: <1/10000 einschließlich von Einzelfällen.

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben. Schweregrad und Häufigkeit von Nebenwirkungen können im Verlauf der Behandlung abnehmen und führen im Allgemeinen nicht zu einem Abbruch der Behandlung.

Stoffwechsel-, Elektrolyt- und Ernährungsstörungen

Selten: Hyponatriämie (einschließlich Serumnatrium-Werten unter 110 mmol/l). Diese schien nach Absetzen von Fluoxetin reversibel zu sein. 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.

Psychiatrische Erkrankungen

Häufig: Halluzinationen, Verwirrung, Agitiertheit, Angst und damit zusammenhängende Symptome (z.B. Nervosität), Aggressivität.

Gelegentlich: Euphorie, manische Reaktionen.

Selten: Beeinträchtigung der Konzentration und des Denkens (z.B. Depersonalisationsempfindungen), Panikattacken (diese Symptome können mit der Grunderkrankung zusammenhängen).

Sehr selten: Selbstmordgedanken und suizidales Verhalten¹.

Bei Patienten mit bipolarer affektiver Störung kann während der Behandlung mit Fluoxetin plötzlich eine Hypomanie bzw. Manie auftreten.

Erkrankungen des Nervensystems

Sehr häufig: Schlafstörungen (z.B. Alpträume, Schlaflosigkeit),

Häufig: Kopfschmerzen, Schwindelgefühl, Müdigkeit (z.B. Schläfrigkeit, Benommenheit), Störungen der Sexualfunktion (verzögerte oder fehlende Ejakulation, Anorgasmie, verminderte Libido), Zittern.

Selten: extrapyramidale Symptome (Zucken, Ataxie, Myoklonus), Krampfanfälle und psychomotorische Unruhe/Akathisie (siehe 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung). Extrapyramidal-motorische Symptome können insbesondere bei prädisponierten Patienten (M. Parkinson) auftreten oder sich verschlimmern.

Sehr selten: Serotoninsyndrom (siehe 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung).

Augenerkrankungen

Häufig: Sehstörungen (verschwommenes Sehen), Mydriasis.

Selten: intraoculare Druckerhöhung, Verschlechterung eines Glaucoms.

Endokrine Erkrankungen

Selten: Hyperprolactinämie, Galactorrhoe, Hypoglykämie (siehe 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung).

¹ Fallberichte von Selbstmordgedanken und suizidales Verhalten wurden während der Behandlung mit oder kurz nach Beendigung der Behandlung von Fluoxetin berichtet (siehe auch Abschnitt 4.4).

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Selten: Thrombozytopenie und Störungen der Thrombozytenfunktion, verlängerte Blutungszeit. Bei einigen Patienten kam es zu Blutungen wie kleinflächigen Hautblutungen (thrombozytopenische Purpura), Magen-Darm- Blutungen, gynäkologischen Blutungen, Nasenblutungen (siehe 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung).

Sehr selten: Leukopenie.

Herz- und Kreislauferkrankungen

Gelegentlich: Gefäßweiterung, orthostatische Hypotonie.

Selten: Vaskulitis.

Sehr selten: Herzrhythmusstörungen, Bradykardie.

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Häufig: Gähnen.

Selten: Pharyngitis, Atemnot, Veränderungen an der Lunge (einschließlich entzündlicher Prozesse unterschiedlicher Histopathologie und/oder Fibrose). Atemnot kann das einzige vorhergehende Symptom sein.

Erkrankungen des Magen-Darmtrakts

Sehr häufig: Übelkeit.

Häufig: Durchfall, Erbrechen, Appetitlosigkeit und Gewichtsabnahme, Verdauungsstörungen, Verstopfung, Schluckbeschwerden, Geschmacksveränderungen, Mundtrockenheit, verminderter Speichelfluss.

Selten: gastrointestinale Blutungen.

Leber- und Gallenerkrankungen

Selten: von der Norm abweichende Leberfunktionstests.

Sehr selten: Hepatitis.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Häufig: Exzessives Schwitzen.

Selten: Haarausfall, Ekchymosen, gynäkologische Blutungen und andere Haut- oder Schleimhautblutungen (siehe im Abschnitt 4.4 *Blutungen*), Pruritus, Urtikaria, Photosensibilität, Erytheme.

Sehr selten: toxische epidermale Nekrolyse (Lyell-Syndrom).

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

Gelegentlich: Gelenkschmerzen, Muskelschmerzen.

Erkrankungen der Niere und der Harnwege

Häufig: Miktionsstörungen, häufiges Wasserlassen.

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Häufig: Störungen der Sexualfunktion (verzögerte oder fehlende Ejakulation, Anorgasmie, verminderte Libido), Priapismus.

Selten: Galactorrhoe.

Erkrankungen des Immunsystems

Gelegentlich: Systemische Überempfindlichkeitsreaktionen mit Beteiligung von Organen wie Lunge, Leber, Niere und Gefäße (Vaskulitis), Pruritus, Erytheme, Urtikaria, anaphylaktoide Reaktionen, Angioödem (siehe Abschnitte 4.3 Gegenanzeigen und 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen zur Anwendung).

Allgemeine Erkrankungen

Häufig: Schwäche.

Absetzreaktionen bei Beendigung einer Behandlung mit Fluoxetin

Bei einer Beendigung der Behandlung wurden im Zusammenhang mit SSRIs Absetzsymptome berichtet. Zu den häufigen Symptomen gehören Schwindelgefühl, Empfindungsstörungen (einschließlich Parästhesien), Schlafstörungen (einschließlich Schlaflosigkeit und intensiven Träumen), Zittern, Kopfschmerzen, Angstgefühle und Übelkeit und oder Erbrechen. 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. Es wird daher geraten, wenn eine Behandlung mit Fluoxetin nicht mehr erforderlich ist, die Dosis schrittweise zu reduzieren (siehe Abschnitt 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“).

Kinder und Jugendliche (siehe Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung)

In klinischen Studien an Kindern wurden suizidales Verhalten (Suizidversuch und Suizidgedanken) und Feindseligkeit 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. In klinischen Studien an Kindern wurden manische Reaktionen einschließlich Manie und Hypomanie berichtet (2,6% der mit Fluoxetin behandelten Patienten vs 0% der Vergleichsgruppe mit Placebo). Dies führte in den meisten Fällen zum Absetzen der Behandlung. Die Patienten hatten vorher keine manischen oder hypomanischen Episoden. Kinder, die in einer klinischen Studie mit Fluoxetin behandelt wurden, hatten nach 19 Wochen im Durchschnitt 1,1cm 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 Anwendung bei Kindern und Jugendlichen berichtet (siehe auch Abschnitt 5.3). In klinischen Studien an Kindern war die Behandlung mit Fluoxetin mit einer Abnahme der Konzentration der alkalischen Phosphatase verbunden.

Klasseneffekte

Epidemiologische Studien, die hauptsächlich an Patienten im Alter von 50 Jahren und älter durchgeführt wurden, zeigen ein erhöhtes Risiko für Knochenbrüche bei Patienten, die selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRIs) oder trizyklische Antidepressiva (TCAs) einnehmen. Der Mechanismus, der diesem Risiko zugrunde liegt, ist unbekannt.

4.9 Überdosierung

Überdosierungen von Fluoxetin allein hatten in der Regel einen leichten Verlauf. Zu den Symptomen einer Überdosierung gehörten Übelkeit, Erbrechen, Krampfanfälle, kardiovaskuläre Störungen, von asymptotischen Arrhythmien bis hin zum Herzstillstand, Lungeninsuffizienz und zentralnervöse Symptome, von Erregung bis zum Koma. Todesfälle nach alleiniger Überdosierung von Fluoxetin waren sehr selten.

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, Hämotherapie oder Austauschtransfusion haben 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 Serotonin-Wiederaufnahmehemmer

ATC-Code: N06AB03

Fluoxetin ist ein selektiver Serotoninwiederaufnahmehemmer. Darauf ist wahrscheinlich die Wirkung 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.

Episoden einer Major Depression: Bei Patienten mit Episoden einer Major Depression wurden klinische Prüfungen 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.

Zwangsstörung: In Prüfungen 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 Langzeitanwendung kann jedoch keine Aussage gemacht werden.

Bei Patientinnen, die den Kriterien des DSM-IV für eine prämenstruelle dysphorische Störung (PMDD) entsprachen, wurden zwei Placebo-kontrollierte Studien durchgeführt. Patientinnen wurden in die Studie aufgenommen, wenn ihre Symptome so schwerwiegend waren, dass sie das soziale Verhalten, die Arbeitsfähigkeit und das Verhältnis zu Anderen beeinträchtigten. Patientinnen, die orale Kontrazeptiva verwendeten, wurden ausgeschlossen. In der ersten Studie mit einer durchgehenden Dosierung von 20 mg täglich während 6 Zyklen wurde eine Besserung des primären Wirksamkeitsparameters (Irritabilität, Angstgefühle und Dysphorie) beobachtet. In der zweiten Studie mit einer Dosierung 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.

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 – 5 Wochen.

Metabolismus:

Fluoxetin hat eine nicht-lineare Pharmakokinetik mit einem "first-pass-effect" in der Leber. Plasmaspitzenkonzentrationen werden im Allgemeinen 6 – 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 – 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.
- 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 oder Mutagenität.

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, betrug der 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.

Eine Studie mit jungen Mäusen zeigte, dass eine Hemmung des Serotonintransportes 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 Serotonintransportes 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

Dimeticon, Maisstärke, Titandioxid (E171), Eisenoxid gelb (E172), Patentblau V (E131), Gelatine.

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 25°C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Faltschachtel mit PVC/Aluminium-Blister
14 und 28 Stück

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

G.L. Pharma GmbH, 8502 Lannach

8. ZULASSUNGSNUMMER

1-24603

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

22.07.2002/ 29.11.2005

10. STAND DER INFORMATION

Mai 2011

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.