

Fachinformation

1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

Fluoxetin beta 20
20 mg, Hartkapseln

Fluoxetin beta 20,
20 mg, Tabletten

Fluoxetin beta 40
40 mg, Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Fluoxetin beta 20, Hartkapseln:

1 Hartkapsel enthält 20 mg Fluoxetin (als Fluoxetinhydrochlorid).

Fluoxetin beta 20, Tabletten:

1 Tablette enthält 20 mg Fluoxetin (als Fluoxetinhydrochlorid).

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: 1 Tablette enthält 71,20 mg Lactose und 2,25 mg Pfefferminzaroma.

Fluoxetin beta 40, Tabletten:

1 Tablette enthält 40 mg Fluoxetin (als Fluoxetinhydrochlorid).

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: 1 Tablette enthält 142,40 mg Lactose und 4,5 mg Pfefferminzaroma.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Fluoxetin beta 20, Hartkapseln:

Hellgrüne Hartgelatinekapsel (Größe 3), gefüllt mit weißem Pulver

Fluoxetin beta 20, Tabletten:

Weißer runde bikonvexe Tablette mit einseitiger Bruchkerbe. Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

Fluoxetin beta 40, Tabletten:

Weißer runde bikonvexe Tablette mit Kreuzbruchkerbe. Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Erwachsene:

Episoden einer Major Depression
Zwangsstörung

Bulimie: Fluoxetin beta ist als Ergänzung zu einer Psychotherapie angezeigt zur Reduktion von Essattacken und selbstinduziertem Erbrechen.

Kinder und Jugendliche, 8 Jahre alt und älter:

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Episoden einer Major Depression

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

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

Zwangsstörung

Erwachsene und ältere Patienten: Die empfohlene Dosis beträgt 20 mg/Tag. Obwohl bei höheren Dosen die Möglichkeit von unerwünschten Wirkungen 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 sollte sorgfältig für den einzelnen Patienten angepasst werden, damit der Patient die niedrigste wirksame Dosis erhält. Die Notwendigkeit der Behandlung sollte von Zeit zu Zeit überprüft werden. Einige Kliniker empfehlen eine begleitende Verhaltenstherapie bei Patienten, die gut auf die Pharmakotherapie angesprochen haben.

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

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

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

Fluoxetin kann als Einzeldosis oder geteilte Dosis, zu einer Mahlzeit oder zwischen den Mahlzeiten 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.

Kapseln und Tabletten sind bioäquivalent.

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

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

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

Kinder mit niedrigem Körpergewicht:

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

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

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

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 Abschnitt 5.2) oder bei Patienten, die zusätzlich andere Arzneimittel einnehmen, bei denen es zu Wechselwirkungen mit Fluoxetin kommen kann (siehe Abschnitt 4.5).

Absetzsymptome bei Beendigung einer Behandlung mit SSRIs:

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

Art der Anwendung

Zum Einnehmen

Die Einnahme kann zu den Mahlzeiten oder unabhängig davon erfolgen.

Die Kapseln sind unzerkaut mit ausreichend Wasser einzunehmen.

Die Tabletten sind mit einem halben Glas Wasser einzunehmen. Sie können auch in einem halben Glas Wasser suspendiert werden. Die Suspension ist vollständig auszutrinken.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile (Tabletten zusätzlich: gegen Pfefferminzaroma).

Fluoxetin darf nicht in Kombination mit irreversiblen, nichtselektiven Monoaminoxidaseinhibitoren (MAOI) (z. B. Iproniazid) angewendet werden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

Fluoxetin darf nicht in Kombination mit Metoprolol zur Behandlung einer Herzinsuffizienz angewendet werden (siehe Abschnitt 4.5).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Pädiatrische Population - Kinder und Jugendliche unter 18 Jahre

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 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 (siehe Abschnitte 5.3 und 4.8). Wachstum und pubertäre Entwicklung (Körpergröße, Gewicht, Tanner-Stadium) sollten deshalb während und nach einer Behandlung mit Fluoxetin überwacht werden. Bei einer Verzögerung sollte die Überweisung an einen Kinderarzt erwogen werden.

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

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

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 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/r Anfallsleiden/Epilepsie vermieden werden. 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.

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 < 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 ist ein wirksamer Inhibitor von CYP2D6-Isoenzymen und kann zu einer reduzierten Konzentration von Endoxifen, einem der wichtigsten aktiven Metaboliten von Tamoxifen, führen. Deshalb sollte eine gleichzeitige Behandlung mit Fluoxetin und Tamoxifen möglichst vermieden werden (siehe Abschnitt 4.5).

Kardiovaskuläre Effekte

Nach Markteinführung wurden Fälle von QT-Intervallverlängerungen und ventrikuläre Arrhythmien einschließlich Torsade de pointes berichtet (siehe Abschnitte 4.5, 4.8 und 4.9).

Fluoxetin sollte bei Patienten mit angeborenem langem QT-Syndrom, bei Patienten aus Familien mit Fällen von QT-Verlängerung oder Patienten mit anderen klinischen Zuständen, die für Arrhythmien anfällig machen (z. B. Hypokaliämie, Hypomagnesiämie, Bradykardie, akutem Myokardinfarkt oder dekompensierte Herzinsuffizienz) oder mit einer erhöhten Fluoxetin-Exposition (z. B. Leberfunktionsstörung) mit Vorsicht angewendet werden.

Falls Patienten mit einer stabilen Herzerkrankung behandelt werden, sollte vor Beginn der Behandlung das EKG überprüft werden.

Falls während der Behandlung mit Fluoxetin Zeichen einer kardialen Arrhythmie auftreten, sollte die Behandlung abgebrochen und ein EKG durchgeführt werden.

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

Depressive Erkrankungen sind mit einem erhöhten Risiko für die Auslösung von Suizidgedanken, selbstschädigendem Verhalten und Suizid (Suizid-bezogene Ereignisse) verbunden. Dieses erhöhte Risiko besteht, bis es zu einer signifikanten Linderung der Symptome kommt. Da diese nicht unbedingt schon während der ersten Behandlungswochen auftritt, sollten die Patienten daher bis zum Eintritt einer Besserung engmaschig überwacht werden. Die bisherige klinische Erfahrung zeigt, dass das Suizidrisiko zu Beginn einer Behandlung ansteigen kann.

Andere psychiatrische Erkrankungen, für die Fluoxetin beta verschrieben wird, können ebenso mit einem erhöhten Risiko für Suizid-bezogene Ereignisse einhergehen. Außerdem können diese Erkrankungen zusammen mit einer depressiven Erkrankung (Episoden einer Major Depression) auftreten. Daher sollten bei Behandlung anderer psychiatrischer Erkrankungen die gleichen Vorsichtsmaßnahmen eingehalten werden, wie bei der Behandlung von depressiven Erkrankungen.

Bei Patienten mit suizidalem Verhalten in der Anamnese oder solchen, die vor der Therapie ausgeprägte Suizidabsichten hatten, ist das Risiko für die Auslösung von Suizidgedanken oder –versuchen erhöht. Sie sollten daher während der Behandlung besonders sorgfältig überwacht werden. Eine Meta-Analyse von Placebo-kontrollierten klinischen Studien zur Anwendung von Antidepressiva bei Erwachsenen mit psychiatrischen Störungen zeigte für Patienten unter 25 Jahren, die Antidepressiva einnahmen, ein erhöhtes Risiko für suizidales Verhalten im Vergleich zu Placebo.

Die Arzneimitteltherapie sollte mit einer engmaschigen Überwachung der Patienten, vor allem der Patienten mit hohem Suizidrisiko, insbesondere zu Beginn der Behandlung und nach Dosisanpassungen einhergehen. Patienten (und deren Betreuer) sind auf die Notwendigkeit einer Überwachung hinsichtlich jeder klinischen Verschlechterung, des Auftretens von suizidalem Verhalten oder Suizidgedanken und ungewöhnlicher Verhaltensänderungen hinzuweisen. Sie sollten unverzüglich medizinischen Rat einholen, wenn derartige Symptome auftreten.

Akathisie/psychomotorische Unruhe

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

Absetzreaktionen bei Beendigung einer Behandlung mit einem Serotoninwiederaufnahmehemmer

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

Das Risiko von Absetzreaktionen kann von mehreren Faktoren abhängen, einschließlich Dauer der Behandlung, Dosis und Geschwindigkeit der Dosisreduktion. Schwindelgefühl, Empfindungsstörungen (einschließlich Parästhesien), Schlafstörungen (einschließlich Schlaflosigkeit und intensiver Träume), Schwäche, Erregtheit oder Angst, Übelkeit und/oder Erbrechen, Zittern und Kopfschmerzen sind die am häufigsten berichteten Reaktionen. Im Allgemeinen sind diese Symptome leicht bis mäßig schwer, bei einigen Patienten können sie schwerwiegend sein.

Sie treten normalerweise innerhalb der ersten Tage nach Absetzen der Behandlung auf. Im Allgemeinen bilden sich diese Symptome von selbst zurück und klingen innerhalb von 2 Wochen ab. Bei einigen Personen können sie länger anhalten (2 – 3 Monate oder länger). Es wird daher empfohlen, bei einer Beendigung der Behandlung mit Fluoxetin die Dosis über einen Zeitraum von mehreren Wochen oder Monaten schrittweise zu reduzieren, entsprechend den Bedürfnissen des Patienten (siehe „Absetzreaktionen bei Beendigung der Behandlung mit SSRIs“, 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. SSRI/SNRI können das Risiko einer postpartalen Hämorrhagie erhöhen (siehe Abschnitte 4.6 und 4.8). Bei Patienten, die SSRIs einnehmen, wird besonders zur Vorsicht geraten bei der gleichzeitigen Anwendung von oralen Antikoagulanzen, 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 (siehe Abschnitt 4.5)

Mydriasis

Im Zusammenhang mit Fluoxetin wurde über Fälle von Pupillenerweiterung berichtet. Aus diesem Grund sollte Patienten mit erhöhtem Augeninnendruck oder einem Risiko für ein akutes Engwinkelglaukom Fluoxetin nur mit erhöhter Vorsicht verschrieben werden.

Serotonin-Syndrom oder einem malignen neuroleptischen Syndrom-ähnliche Ereignisse

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 nichtselektive Monoaminoxidasehemmer (z. B. Iproniazid)

Schwerwiegende, in einigen Fällen tödliche Reaktionen wurden berichtet bei Patienten, die einen selektiven Serotoninwiederaufnahmememmer (SSRI) zusammen mit einem MAOI eingenommen haben. In einigen Fällen kam es zu Erscheinungen wie bei einem Serotoninsyndrom (dieses kann einem malignen neuroleptischen Syndrom ähneln und könnte als solches diagnostiziert werden). Cyproheptadin 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 nichtselektiven MAOI angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3). Aufgrund der 2 Wochen andauernden Wirkung von MAOI darf die Behandlung mit Fluoxetin frühestens 2 Wochen nach Beendigung einer Behandlung mit einem irreversiblen MAOI begonnen werden. Ebenso sollten nach dem Ende einer Behandlung mit Fluoxetin mindestens 5 Wochen vergehen, bevor die Behandlung mit einem MAOI begonnen wird.

Reversible Monoaminoxidasehemmer

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

Sexuelle Funktionsstörung

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

Lactose

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Fluoxetin beta (Tabletten) nicht einnehmen.

Natrium

Fluoxetin beta enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Kapsel/Tablette, d.h. sie sind nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

Kontraindizierte Kombinationen

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

Es wurde in einigen Fällen über schwerwiegende Reaktionen mit tödlichem Ausgang bei Patienten berichtet, die einen selektiven Serotoninwiederaufnahmehemmer (SSRI) zusammen mit einem MAOI eingenommen haben. In diesen 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 nichtselektiven MAOI angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3). Aufgrund der 2 Wochen andauernden Wirkung von MAOI sollte eine Behandlung mit Fluoxetin erst 2 Wochen nach Absetzen eines irreversiblen, nicht-selektiven MAOI begonnen werden. Ebenso sollten nach dem Ende einer Behandlung mit Fluoxetin mindestens 5 Wochen vergehen, bevor die Behandlung mit einem MAOI begonnen wird.

Metoprolol zur Behandlung von Herzinsuffizienz

Fluoxetin darf nicht in Kombination mit Metoprolol angewendet werden, da sich das Risiko von Nebenwirkungen, einschließlich exzessiver Bradykardie, durch eine Hemmung des Metoprolol-Stoffwechsels durch Fluoxetin erhöhen kann.

Nicht-empfohlene Kombinationen

Tamoxifen

In der Literatur wird über pharmokokinetische Wechselwirkungen zwischen CYP2D6-Inhibitoren und Tamoxifen berichtet, die zu einer Reduktion des Plasmaspiegels einer der aktiveren Formen von Tamoxifen (d. h. Endoxifen) um 65 – 75 % führen. In einigen Studien wird über eine abnehmende Wirksamkeit von Tamoxifen bei gleichzeitiger Anwendung von einigen selektiven Serotoninwiederaufnahmehemmern berichtet. Da eine verminderte Wirkung von Tamoxifen nicht ausgeschlossen werden kann, sollte die gleichzeitige Gabe von wirksamen CYP2D6-Inhibitoren (einschließlich Fluoxetin) möglichst vermieden werden (siehe Abschnitt 4.4).

Alkohol

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

MAOI-A (einschließlich Linezolid und Methylthioniniumchlorid (Methylenblau))

Risiko eines Serotoninsyndroms mit Diarrhö, Tachykardie, Schwitzen, Zittern, Verwirrung oder Koma. Falls eine gleichzeitige Anwendung dieser Wirkstoffe mit Fluoxetin nicht vermieden werden kann, sollte der Patient engmaschig überwacht werden und die gleichzeitige Behandlung mit den entsprechenden Substanzen mit der niedrigeren Dosis begonnen werden (siehe Abschnitt 4.4).

Mechitazin

Das Risiko des Auftretens von Nebenwirkungen (wie QT-Verlängerung) von Mehitazin kann erhöht sein durch eine Hemmung des Mehitazin-Stoffwechsels durch Fluoxetin.

Kombinationen, die Vorsicht erfordern

Phenytoin

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

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

Es wurde über ein leichtes Serotoninsyndrom berichtet, wenn selektive Serotoninwiederaufnahmehemmer zusammen mit anderen serotonergen Arzneimitteln verabreicht wurden. Aus diesem Grund sollte die gleichzeitige Gabe mit erhöhter Vorsicht und engmaschigeren und häufigeren klinischen Kontrollen erfolgen (siehe Abschnitt 4.4).

Bei der gleichzeitigen Anwendung von Triptanen besteht das zusätzliche Risiko einer koronaren Gefäßverengung und Hypertonie.

QT-Intervall-Verlängerung

Es wurden keine pharmakokinetischen oder pharmakodynamischen Studien mit Fluoxetin und anderen Arzneimitteln, die das QT-Intervall verlängern durchgeführt. Ein additiver Effekt von Fluoxetin und diesen Arzneimitteln kann nicht ausgeschlossen werden. Deshalb sollte die gleichzeitige Anwendung von Fluoxetin und Arzneimitteln die das QT-Intervall verlängern, wie Klasse IA und II Antiarrhythmika, Antipsychotika (z. B. Phenothiazinderivate, Pimozid, Haloperidol), trizyklische Antidepressiva, bestimmten antimikrobiellen Wirkstoffen (z. B. Sparfloxacin, Moxifloxacin, Erythromycin i.v., Pentamidin), Arzneimitteln gegen Malaria, besonders Halofantrin, bestimmten Antihistaminika (Astemizol, Mizolastin) mit Vorsicht erfolgen (siehe Abschnitte 4.4, 4.8 und 4.9).

Arzneimittel, die die Hämostase beeinflussen (orale Antikoagulanzen, Thrombozytenaggregationshemmer, einschließlich Acetylsalicylsäure und NSARs)

Risiko verstärkter Blutungen. Die Patienten sollten engmaschig klinisch beobachtet werden und die INR sollte engmaschiger kontrolliert werden. Eventuell sollte die Dosis während einer Behandlung und nach dem Absetzen mit Fluoxetin angepasst werden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).

Bei Patienten, die mit Warfarin behandelt werden, muss der Blutgerinnungsstatus sorgfältig überwacht werden, wenn eine Behandlung mit Fluoxetin begonnen oder beendet wird.

Cyproheptadin

In einzelnen Fällen wurde über eine reduzierte antidepressive Wirkung von Fluoxetin in Kombination mit Cyproheptadin berichtet.

Arzneimittel, die eine Hyponatriämie induzieren: Hyponatriämie ist eine unerwünschte Wirkung von Fluoxetin. Die Kombination mit anderen Wirkstoffen, die mit Hyponatriämie in Zusammenhang gebracht werden (z. B. Diuretika, Desmopressin, Carbamazepin und Oxcarbazepin) kann zu einem erhöhten Risiko führen (siehe Abschnitt 4.8).

Arzneimittel, die die epileptogene Schwelle herabsetzen

Krampfanfälle sind ein unerwünschter Effekt von Fluoxetin. Die Kombination mit anderen Wirkstoffen, die die Schwelle für Krampfanfälle herabsetzen, (z. B. TCAs, andere SSRIs, Phenotiazine, Butyrophenone, Mefloquin, Chloroquin, Bupropion, Tramadol) können zu einem erhöhten Risiko führen.

Elektrokrampfbehandlung

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

Arzneimittel, die durch CYP2D6 metabolisiert werden

Fluoxetin ist ein starker Inhibitor für CYP2D6-Isoenzyme. Aus diesem Grund kann die gleichzeitige Therapie mit Wirkstoffen, die auch über dieses Enzymsystem metabolisiert werden, zu Interaktionen führen. Dies betrifft im Besonderen Arzneimittel mit geringer therapeutischer Breite (wie Flecainid, Propafenon und Nebivolol) und solche die titriert werden, aber auch Atomoxetin, Carbamazepin, trizyklische Antidepressiva und Risperidon. Die Behandlung mit diesen Arzneimitteln sollte mit der

niedrigsten Dosis begonnen werden, oder an das untere Ende der Dosierungsspanne angepasst werden. Dies gilt auch, falls Fluoxetin in den letzten 5 Wochen eingenommen wurde.

Kinder und Jugendliche

Wechselwirkungsstudien wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Fertilität: Tierexperimentelle Studien zeigten, dass Fluoxetin die Spermienqualität beeinträchtigen kann (siehe Abschnitt 5.3).

Fallberichte in Zusammenhang mit einigen SSRIs haben gezeigt, dass die Wirkung auf die Spermienqualität beim Menschen reversibel ist.

Ein Einfluss auf die Fertilität beim Menschen wurde bislang nicht beobachtet.

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

Beobachtungsdaten weisen auf ein erhöhtes Risiko (weniger als das 2-fache) für eine postpartale Hämorrhagie infolge einer Exposition gegenüber SSRI/SNRI innerhalb des Monats vor der Geburt hin (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).

Daten aus epidemiologischen Studien deuten darauf hin, dass die Anwendung von selektiven Serotonin-Wiederaufnahme-Inhibitoren (SSRI) in der Schwangerschaft, insbesondere im späten Stadium einer Schwangerschaft, das Risiko für das Auftreten einer primären pulmonalen Hypertonie bei Neugeborenen (PPHN, auch persistierende pulmonale Hypertonie genannt) erhöhen kann. Das beobachtete Risiko lag bei etwa 5 Fällen pro 1000 Schwangerschaften. In der Gesamtbevölkerung treten 1 bis 2 Fälle von PPHN pro 1000 Schwangerschaften auf.

Obwohl Fluoxetin während der Schwangerschaft gegeben werden kann, ist darüber hinaus Vorsicht angebracht, besonders während der Spätschwangerschaft und kurz vor der Geburt, da einige andere Wirkungen bei Neugeborenen berichtet wurden: Irritabilität, Zittern, Muskelhypotonie, anhaltendes Schreien, Schwierigkeiten beim Saugen oder Schlafen. Diese Symptome können entweder für serotonerge Wirkungen oder ein Entzugssyndrom sprechen. Der Zeitpunkt des Auftretens und die Dauer der Symptome können mit der langen Halbwertszeit von Fluoxetin (4-6 Tage) und seines aktiven Metaboliten Norfluoxetin (4-16 Tage) zusammenhängen.

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

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 einigermaßen sicher sind, dass ihre Leistungsfähigkeit nicht beeinträchtigt ist.

4.8 Nebenwirkungen

a. Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten beobachteten Nebenwirkungen bei Patienten, die mit Fluoxetin behandelt wurden waren Kopfschmerzen, Übelkeit, Schlaflosigkeit, Müdigkeit und Diarrhöe. 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 nachstehende Tabelle führt Nebenwirkungen auf, die während der Behandlung von Erwachsenen und Kindern mit Fluoxetin beobachtet wurden. Einige dieser Nebenwirkungen wurden auch bei anderen SSRIs beobachtet.

Die in der Tabelle genannten Häufigkeiten stammen aus klinischen Studien an Erwachsenen (n = 9297) und Spontanberichten.

Sehr häufig (≥ 1/10)	Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100)	Selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000)	Häufigkeit unbekannt
<i>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</i>				
			Thrombozytopenie Neutropenie Leukopenie	
<i>Erkrankungen des Immunsystems</i>				
			Anaphylaktische Reaktion Serumkrankheit	Anaphylaktoide Reaktionen
<i>Endokrine Erkrankungen</i>				
			Inadäquate ADH-Sekretion	
<i>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</i>				
	Verminderter Appetit ¹		Hyponatriämie	
<i>Psychiatrische Erkrankungen</i>				
Schlaflosigkeit ²	Angst Nervosität Ruhelosigkeit Angespanntheit Verminderte Libido ³ Schlafstörungen Abnormale Träume ⁴	Depersonalisation Gehobene Stimmung Euphorische Stimmung Abnormales Denken Abnormaler Orgasmus ⁵ Zähneknirschen Suizidale Gedanken und suizidales Verhalten ⁶	Hypomanie Manie Halluzinationen Agitation Panikattacken Verwirrtheit Stottern Aggression	
<i>Erkrankungen des Nervensystems</i>				
Kopfschmerzen	Aufmerksamkeitsstörung Schwindel Geschmacksstörung Lethargie Schläfrigkeit ⁷ Zittern	Psychomotorische Hyperaktivität Dyskinesie Ataxie Gleichgewichtsstörung Myoklonus Gedächtnisstörungen	Krampfanfall Akathisie Bukkoglossales Syndrom Serotoninsyndrom	
<i>Augenerkrankungen</i>				
	Verschwommenes Sehen	Mydriasis		
<i>Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths</i>				
		Tinnitus		
<i>Herzerkrankungen</i>				
	Palpitationen		Ventrikuläre Arrhythmie	

	Elektrokardiogram m QT verlängert (QT _c F 450 msec) ⁸		einschließlich Torsade de pointes	
<i>Gefäßerkrankungen</i>	Hitzegefühl ⁹	Hypotonie	Vaskulitis Gefäßerweiterung	Orthostatische Hypotonie
<i>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums</i>	Gähnen	Dyspnoe Nasenbluten	Pharyngitis Pulmonale Ereignisse (Entzündungsprozesse mit uneinheitlicher Histopathologie und/oder Fibrose) ¹⁰	
<i>Gastrointestinale Erkrankungen</i>	Durchfall Übelkeit	Erbrechen Dyspepsie Mundtrockenheit	Schluckstörungen Gastrointestinale Blutungen ¹¹	Ösophageale Schmerzen
<i>Leber- und Gallenerkrankungen</i>			Idiosynkratische Hepatitis	Abnormale Leberfunktionstests
<i>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</i>	Ausschlag ¹² Nesselsucht Juckreiz Übermäßiges Schwitzen	Haarausfall Verstärkte Neigung zu Blutergüssen Kalter Schweiß	Angioödem Ekchymose Lichtüberempfindlichkeit Purpura Erythema multiforme Stevens-Johnson- Syndrom Toxisch epidermale Nekrolyse (TEN, Lyell Syndrom)	
<i>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</i>	Gelenkschmerzen	Muskelzucken	Muskelschmerzen	Knochenbrüche
<i>Erkrankungen der Niere und Harnwege</i>	Häufiges Wasserlassen ¹³	Dysurie	Harnverhalt Miktionsstörungen	postpartale Hämorrhagie ¹⁷
<i>Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse</i>	Gynäkologische Blutungen ¹⁴ Erektile Dysfunktion Ejakulationsstörungen ¹⁵	Sexuelle Dysfunktion	Galaktorrhöe Hyperprolaktinämie Priapismus	
<i>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</i>	Müdigkeit ¹⁶	Gefühl von Zittrigkeit Schüttelfrost	Unwohlsein Anomales Gefühl Kältegefühl	Schleimhautblutungen

<i>Untersuchungen</i>	Absetzreaktionen	Hitzegefühl
	Gewichtsabnahme	Erhöhte Transaminasen Erhöhte Gamma- Glutamyltransferas e

¹ Einschließlich Anorexie

² Einschließlich frühmorgendliches Erwachen, Einschlafstörung, Durchschlafstörung

³ Einschließlich Libidoverlust

⁴ Einschließlich Alpträume

⁵ Einschließlich Anorgasmie

⁶ Einschließlich vollendeter Suizid, suizidale Depression, absichtliche Selbstverstümmelung, selbstverletzende Gedanken, suizidales Verhalten, Suizidgedanken, Suizidversuch, morbide Gedanken, selbstverletzendes Verhalten. Diese Symptome sind möglicherweise auf die zugrundeliegende Erkrankung zurückzuführen.

⁷ Einschließlich Hypersomnie, Sedierung

⁸ Basierend auf EKG-Messungen aus klinischen Studien

⁹ Einschließlich Hitzewallung

¹⁰ Einschließlich Atelektase, interstitielle Lungenerkrankung, Lungenentzündung

¹¹ Umfasst am häufigsten Zahnfleischbluten, Hämatemesis, Hämatochezie, Rektalblutungen, blutigen Durchfall, Meläna und blutendes Magengeschwür.

¹² Einschließlich Erythem, schuppender Ausschlag, Schweißbläschen, Ausschlag, erythematöser Ausschlag, folliculärer Ausschlag, generalisierter Ausschlag, makulärer Ausschlag, makulopapulöser Ausschlag, morbilliformer Ausschlag, papulärer Ausschlag, juckender Ausschlag, vesikulärer Ausschlag, erythematöser Nabelausschlag

¹³ Einschließlich Pollakisurie

¹⁴ Einschließlich Zervixblutung, uterine Dysfunktion, Uterusblutung, genitale Blutung, Menometrorrhagie, Menorrhagie, Metrorrhagie, Polymenorrhöe, postmenopausale Blutungen, uterine Hämorrhagie, vaginale Blutung

¹⁵ Einschließlich Ausbleiben der Ejakulation, ejakulative Dysfunktion, frühzeitige Ejakulation, verzögerte Ejakulation, retrograde Ejakulation

¹⁶ Einschließlich Schwäche

¹⁷ Dieses Ereignis wurde für die therapeutische Klasse der SSRI/SNRI berichtet (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6).

c. Beschreibung einzelner ausgewählter Nebenwirkungen

Suizid, suizidale Gedanken oder klinische Verschlechterung

Fälle von suizidalen Gedanken und suizidalem Verhalten wurden während der Therapie oder kurze Zeit nach dem Absetzen von Fluoxetin beobachtet (siehe Abschnitt 4.4).

Knochenbrüche

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

Absetzreaktionen bei Beendigung einer Behandlung mit Fluoxetin

Absetzreaktionen treten bei einer Beendigung der Behandlung häufig auf. Schwindelgefühl, Empfindungsstörungen (einschließlich Parästhesien), Schlafstörungen (einschließlich Schlaflosigkeit und intensiver Träume), Asthenie, Erregtheit oder Angst, Übelkeit und/oder Erbrechen, Zittern und Kopfschmerzen sind die am häufigsten berichteten Reaktionen. Es wurden Fälle von suizidalen

Gedanken oder Verhalten nach dem Absetzen beobachtet. 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).

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

Nebenwirkungen die in besonderem Maße oder mit einer anderen Häufigkeit in dieser Bevölkerungsgruppe auftraten werden im Folgenden beschrieben. Die Häufigkeiten dieser Ereignisse basieren auf Daten aus pädiatrischen klinischen Studien (n = 610).

In pädiatrischen klinischen Studien wurde häufig über suizid-ähnliche Verhaltensweisen (Suizidversuche und suizidale Gedanken), Feindseligkeit (die beschriebenen Ereignisse waren: Ärger, Reizbarkeit, Aggression, Erregtheit, Aktivierungssyndrom), manische Reaktionen, einschließlich Manie und Hypomanie (keine vorher bekannten Episoden in diesen Patienten) und Nasenbluten berichtet und dies wurde häufiger bei Kindern und Jugendlichen beobachtet, die mit Antidepressiva behandelt wurden im Vergleich zu jenen, die mit Placebo behandelt wurden.

Einzelfälle von Wachstumsverzögerung wurden aus der klinischen Anwendung berichtet (siehe auch Abschnitt 5.1).

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

Einzelfälle von Nebenwirkungen, die möglicherweise auf eine verzögerte sexuelle Entwicklung oder Störung der Sexualfunktion hinweisen, wurden während der klinischen Anwendung bei Kindern und Jugendlichen berichtet (siehe 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 dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, 53175 Bonn, Website: www.bfarm.de, anzuzeigen.

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 nodalem Rhythmus und ventrikulären Arrhythmien) oder EKG-Veränderungen, die auf eine QT-Verlängerung hindeuten, bis hin zum Herzstillstand (einschließlich einige seltene Fälle von Torsade de pointes), Lungeninsuffizienz und zentralnervöse Symptome, von Erregung bis zum Koma. Todesfälle nach alleiniger Überdosierung von Fluoxetin waren sehr selten.

Behandlung einer Überdosierung

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, Hämo-perfusion oder Austauschtransfusion haben 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: Selektive Serotoninwiederaufnahmehemmer, ATC-Code: NO 6A BO3

Fluoxetin ist ein selektiver Serotoninwiederaufnahmehemmer. Darauf ist wahrscheinlich der Wirkmechanismus zurückzuführen. Fluoxetin hat praktisch keine Affinität zu anderen Rezeptoren wie α_1 -, α_2 -, und β -adrenergen, serotonergen, dopaminergen, histaminergen₁, Muskarin- und GABA-Rezeptoren.

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.

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

Kinder und Jugendliche

Episoden einer Major Depression

Bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 8 Jahren und älter wurden klinische Studien im Vergleich mit Placebo durchgeführt. In zwei Studien mit kurzer Behandlungszeit war Fluoxetin in einer Dosierung von 20 mg signifikant wirksamer als Placebo, gemessen als Abnahme des Gesamtscore der

Childhood Depression Rating Scale-Revised (CDRS-R) und des Clinical Global Impression of Improvement (CGI-I) Scores.

In beiden Studien entsprachen die Patienten bei drei unabhängigen Beurteilungen durch praktizierende 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 -5 Wochen nicht zu einer spontanen Besserung kam und deren Depression trotz beträchtlicher Aufmerksamkeit bestehen blieb) abhängen. Es gibt nur begrenzte Daten zur Unbedenklichkeit und Wirksamkeit für einen über 9 Wochen hinausgehenden Zeitraum. Allgemein war die Wirksamkeit von Fluoxetin nur mäßig. In einer der beiden pivotalen Studien zeigten die Ansprechraten (der primäre Endpunkt, definiert als 30% Abnahme des CDRS-R Score) einen statistisch signifikanten Unterschied (58% bei Fluoxetin vs. 32% bei Placebo, $p=0,013$ und 65 % bei Fluoxetin vs. 54% bei Placebo, $p=0,093$). In diesen beiden Studien betrug die durchschnittliche absolute Veränderung der CDRS-R vom Ausgangspunkt zum Endpunkt 20 bei Fluoxetin versus 11 bei Placebo, ($p=0,002$) und 22 bei Fluoxetin versus 15 bei Placebo ($p<0,001$).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

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

Verteilung

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

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

Biotransformation

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

Elimination

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

Risikogruppen

- Ältere Patienten: Kinetische Parameter sind bei gesunden älteren Menschen im Vergleich zu jüngeren Personen nicht verändert.
- Kinder und Jugendliche: Die durchschnittliche Fluoxetin Konzentration ist bei Kindern etwa 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 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 tierexperimentellen Studien gibt es keine Hinweise auf Karzinogenität oder Mutagenität.

In einer toxikologischen Studie mit jungen CD-Ratten führte die Gabe von 30 mg Fluoxetinhydrochlorid pro kg Körpergewicht und Tag von Tag 21 bis Tag 90 nach der Geburt zu irreversibler Degeneration von Testikelgewebe und Nekrose, Vakuolenbildung im Nebenhodenepithel, Unreife und Inaktivität der weiblichen Geschlechtsorgane und verminderter Fertilität. Bei männlichen (10 und 30 mg/kg/Tag) und weiblichen (30 mg/kg/Tag) Tieren kam es zu einer Verzögerung der Geschlechtsreife. Die Bedeutung dieser Befunde für die Anwendung beim Menschen ist nicht bekannt. Ratten, die 30 mg/kg 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. Bei Tieren, die 3 mg/kg/Tag erhielten, betrug der Plasmaspiegel etwa das 0,04- bis 0,5-fache (Fluoxetin) und 0,3- bis 2,1-fache (Norfluoxetin) von denen, die normalerweise bei Kindern und Jugendlichen gemessen werden.

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

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

Studien an ausgewachsenen Tieren

Eine Zwei-Generationen-Reproduktionsstudie an Ratten zeigte, dass Fluoxetin keine nachteiligen Wirkungen auf die Paarung oder die Fertilität hatte, nicht teratogen war und weder Wachstum noch Entwicklung oder reproduktive Parameter der Nachkommenschaft beeinflusste.

Die Konzentration in der Nahrung war vergleichbar mit Dosen von ungefähr 1,5, 3,9 und 9,7 mg Fluoxetin pro kg Körpergewicht.

Männliche Mäuse, die über 3 Monate Fluoxetin täglich mit der Nahrung in einer Menge erhielten, die vergleichbar war mit einer Dosis von 31 mg/kg, zeigten ein reduziertes Hodengewicht und eine Hypospermatogenese. Dieser Dosisbereich überstieg jedoch die maximal tolerierte Dosis (MTD), bei der deutliche Toxizitätszeichen zu sehen sind.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Hartkapseln

vorverkleisterte Stärke (Mais), Dimeticon 350, Gelatine, Natriumdodecylsulfat, gereinigtes Wasser, Patentblau V (E 131), Titandioxid (E 171), Eisen(III)-hydroxid-oxid (E 172).

Tabletten

Lactose-Monohydrat, mikrokristalline Cellulose, vorverkleisterte Stärke aus Mais, Croscarmellose-Natrium, Crospovidon, Natriumcyclamat, Saccharin-Natrium, hochdisperses Siliciumdioxid, Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich], Pflaumen- und Pfefferminzaroma

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

4 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Hartkapseln

Nicht über 25°C lagern.

Tabletten

Nicht über 30 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/PVdC/Aluminium-Blisterpackungen mit 20, 50, 100 Hartkapseln

OPA/Aluminium/PVC/Aluminium-Blisterpackungen mit 20, 50, 100 Tabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

betapharm
Arzneimittel GmbH
Kobelweg 95
86156 Augsburg

Telefon 08 21/74 88 10
Telefax 08 21/74 88 14 20
E-Mail info@betapharm.de

Unsere Service-Nummern für Sie:

Telefon 08 00/74 88 100
Telefax 08 00/74 88 120

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Hartkapseln

39458.00.00

Tabletten

40256.01.00/40256.02.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Hartkapseln

Datum der Erteilung der Zulassung: 29.10.1998

Datum der Verlängerung der Zulassung: 30.05.2005

Tabletten

Datum der Erteilung der Zulassung: 18.06.2001

Datum der Verlängerung der Zulassung: 18.12.2008

10. STAND DER INFORMATION

November 2020

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig