1. Bezeichnung des Arzneimittels

Fluoxetin STADA® 20 mg Hartkapseln

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

1 Hartkapsel enthält 20 mg Fluoxetin als Fluoxetinhydrochlorid.

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

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Hartkapsel
Elfenbeinfarbene, opake Kapsel mit weißem Pulverinhalt.

4. Klinische Angaben

4.1 Anwendungsgebiete

Erwachsene (ab 18 Jahren und älter):
- Episoden einer Major Depression
- Zwangsstörung
- Bulimie: Fluoxetin STADA® ist als Ergänzung zu einer Psychotherapie angezeigt zur Reduktion von Essattacken und selbst induziertem Erbrechen.

Kinder ab 8 Jahren und Jugendliche:
- Mittelgradige bis schwere Episoden einer Major Depression, wenn die Depression nach 4–6 Sitzungen nicht auf eine psychologische Behandlung anspricht. Ein 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 ist innerhalb von 3–4 Wochen nach Behandlungsbeginn und danach, wenn es klinisch angezeigt ist, zu überprüfen und, falls erforderlich, anzupassen. Obwohl bei höheren Dosen die Gefahr von Nebenwirkungen zunimmt, kann die Dosis bei einigen Patienten, die unzureichend auf 20 mg ansprechen, schrittweise bis auf höchstens 60 mg erhöht werden (siehe Abschnitt 5.1). Die Dosis ist sorgfältig für den einzelnen Patienten anzupassen, damit der Patient die niedrigste wirksame Dosis erhält.

Patienten mit einer Depression sind über einen ausreichenden Zeitraum von mindestens 6 Monaten zu behandeln, um sicherzugehen, dass sie symptomfrei sind.

Zwangsstörung
Erwachsene und ältere Patienten
Die empfohlene Dosis beträgt 20 mg/Tag.

Obwohl bei höheren Dosen die Möglichkeit von unerwünschten Wirkungen bei einigen Patienten zunimmt, kann die Dosis bei Patienten, die nach 2 Wochen unzureichend auf 20 mg ansprechen, schrittweise bis auf höchstens 60 mg erhöht werden.

Wenn es innerhalb von 10 Wochen nicht zu einer Besserung kommt, muss die Behandlung mit Fluoxetin überdacht werden. Wenn der Patient gut auf die Behandlung angesprochen hat, kann die Behandlung mit einer individuell angepassten Dosis fortgesetzt werden.

Es gibt keine systematischen Studien zu der Frage, wie lange die Behandlung mit Fluoxetin fortgesetzt werden sollte.

Da es sich bei der Zwangsstörung um eine chronische Erkrankung handelt, ist es vernünftig, bei Patienten, die auf die Behandlung angesprochen haben, die Behandlung über 10 Wochen hinaus fortzusetzen. Die Dosis ist sorgfältig für den einzelnen Patienten anzupassen, damit der Patient die niedrigste wirksame Dosis erhält. Die Notwendigkeit der Behandlung ist von Zeit zu Zeit zu überprüfen.

Einige Kliniker empfehlen eine begleitende Verhaltenstherapie bei Patienten, die gut auf die Pharmakotherapie angesprochen haben.

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

Bulimie
Erwachsene und ältere Patienten
Die empfohlene Dosis beträgt 60 mg/Tag.

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

Alle Indikationen
Erwachsene
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 zu einer Mahlzeit oder zwischen den Mahlzeiten eingenommen werden.

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

Kinder und Jugendliche
Kinder ab 8 Jahren und Jugendliche (mittelgradige bis schwere Episoden einer Major Depression)
Die Behandlung muss unter der Aufsicht eines spezialisierten Facharztes begonnen und von diesem überwacht werden. Die Anfangsdosis beträgt 10 mg/Tag (Fluoxetin STADA® ist hierfür wegen der hohen Wirkstärke nicht geeignet, die Anfangsdosis sollte deshalb als flüssige Darreichungsform von Fluoxetin gegeben werden). Die Dosis ist vorsichtig auf den Einzelfall abgestimmt einzustellen, damit der Patient die niedrigste wirksame Dosis erhält.

Nach 1–2 Wochen kann die Dosis auf 20 mg/Tag erhöht werden. Es gibt nur sehr wenig Erfahrung aus klinischen Prüfungen mit täglichen Dosen über 20 mg.

Es gibt nur begrenzte Erfahrungen mit Behandlungen von mehr als 9 Wochen.

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

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

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

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

Absetzsymptome bei Beendigung einer Behandlung mit Fluoxetin STADA®
Ein plötzliches Absetzen sollte vermieden werden. Bei Beendigung einer Behandlung mit Fluoxetin STADA® 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 Dosisverringerung 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.

4.3 Gegenanzeigen

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

Fluoxetin ist in Kombination mit irreversiblen, nichtselektiven Monoaminoxidasehemmern (z.B. Iproniazid) kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

Fluoxetin ist in Kombination mit Metoprolol, angewendet bei Herzinsuffizienz, kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.5).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Anwendung bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren
Suizidale Verhaltensweisen (Suizidversuch und Suizidgedanken) sowie Feindseligkeit (vorwiegend Aggressivität, oppositionelles Verhalten und Wut) wurden in klinischen Studien häufiger bei mit Antidepressiva behandelten Kindern und Jugendlichen beobachtet als bei Kindern und Jugendlichen, die mit Placebo behandelt wurden.

Fluoxetin STADA® darf bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 8 bis 18 Jahren nur zur Behandlung von mittelgradigen bis schweren Episoden einer Major Depression

und nicht bei anderen Indikationen angewendet werden.

Sollte aufgrund klinischer Notwendigkeit dennoch die Entscheidung für eine Behandlung getroffen werden, ist der Patient im Hinblick auf das Auftreten suizidaler Symptome sorgfältig zu überwachen. Darüber hinaus gibt es nur begrenzte Langzeitdaten zur Unbedenklichkeit bei Kindern und Jugendlichen in Bezug auf Wachstum, sexuelle Reifung, kognitive und emotionale Entwicklung sowie Verhaltensentwicklung (siehe Abschnitt 5.3).

In einer klinischen Studie über 19 Wochen wurde bei Kindern und Jugendlichen, die mit Fluoxetin behandelt wurden, eine verringerte Zunahme an Körpergröße und Gewicht festgestellt (siehe Abschnitt 5.1). Es ist nicht untersucht, ob es eine Auswirkung auf das Erreichen der normalen Körpergröße im Erwachsenenalter gibt. Die Möglichkeit einer Verzögerung der Pubertät kann nicht ausgeschlossen werden (siehe Abschnitt 4.8 und 5.3). Wachstum und pubertäre Entwicklung (Körpergröße, Gewicht, Tanner Stadium) sind deshalb während und nach einer Behandlung mit Fluoxetin zu überwachen. 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 darf, wie bei anderen Antidepressiva, bei Patienten mit Krampfanfällen in der Vorgeschichte eine Behandlung mit Fluoxetin nur mit Vorsicht begonnen werden. Treten bei einem Patienten Krampfanfälle neu auf oder nimmt die Häufigkeit von Krampfanfällen zu, muss die Behandlung abgebrochen werden. Eine Behandlung mit Fluoxetin ist bei Patienten mit instabilen Anfallsleiden/Epilepsie zu vermeiden. Patienten mit einer gut eingestellten Epilepsie müssen sorgfältig überwacht werden (siehe Abschnitt 4.5).

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

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

Leber-/Nierenfunktion
Fluoxetin wird weitgehend in der Leber metabolisiert und über die Nieren ausgeschieden. Bei Patienten mit deutlich eingeschränkter Leberfunktion wird eine niedrigere Dosis, z.B. die Einnahme an jedem zweiten Tag, empfohlen. Wurde Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion (GFR $<$ 10 ml/min), die eine Dialyse brauchten, 2 Monate lang 20 mg Fluoxetin täglich gegeben, so unterschieden sich die Plasmaspiegel von Fluoxetin und Norfluoxetin nicht von denen in der Kontrollgruppe mit normaler Nierenfunktion.

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

Kardiovaskuläre Wirkung
Nach der Markteinführung wurden Fälle von QT-Intervall-Verlängerung und ventrikulärer Arrhythmie, einschließlich Torsade de pointes, berichtet (siehe Abschnitte 4.5, 4.8 und 4.9).
Fluoxetin sollte mit Vorsicht bei Patienten mit Bedingungen wie einem angeborenen Long-QT-Syndrom, einer positiven Familienanamnese für QT-Zeit-Verlängerung oder anderen klinischen Voraussetzungen, die für Arrhythmien prädisponieren (z.B. Hypokaliämie und Hypomagnesiämie, Bradykardie, akuter Myokardinfarkt oder dekompensierte Herzinsuffizienz) oder einer erhöhten Fluoxetin-Exposition (z.B. Leberfunktionsstörung) angewendet werden.

Wenn Patienten mit einer stabilen Herzerkrankung behandelt werden, sollte eine EKG-Kontrolle in Erwägung gezogen werden, bevor die Behandlung gestartet wird. Sollten während der Behandlung mit Fluoxetin Anzeichen einer kardialen Arrhythmie auftreten, sollte die Behandlung unterbrochen und ein EKG gemacht 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 STADA® 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 oder als quälend erlebte Ruhelosigkeit und Notwendigkeit sich zu bewegen, oft zusammen mit einer Unfähigkeit still zu sitzen oder still zu stehen. Dies tritt am ehesten während der ersten Behandlungswochen auf. Für Patienten, bei denen solche Symptome auftreten, kann eine Dosiserhöhung schädlich sein.

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

Nebenwirkungen waren 17% in der Fluoxetin-Gruppe und 12% in der Placebo-Gruppe schwerwiegend.

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

Sie treten normalerweise innerhalb der ersten Tage nach Absetzen der Behandlung auf. Im Allgemeinen bilden sich diese Symptome von selbst zurück und klingen innerhalb von 2 Wochen ab. Bei einigen Personen können sie länger anhalten (2 – 3 Monate oder länger). Es wird daher empfohlen, bei einer Beendigung der Behandlung mit Fluoxetin STADA® die Dosis über einen Zeitraum von mindestens 1 – 2 Wochen schrittweise zu reduzieren, entsprechend den Bedürfnissen des Patienten (siehe unter Abschnitt 4.2: Absetzsymptome bei Beendigung einer Behandlung mit Fluoxetin STADA®).

Blutungen
Im Zusammenhang mit SSRI 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 SSRI einnehmen, wird zur Vorsicht geraten, besonders aber bei der gleichzeitigen Anwendung von oralen Antikoagulanzien, 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
Mydriasis wurde in Zusammenhang mit einer Fluoxetin-Behandlung berichtet. Daher sollte Fluoxetin bei Patienten mit einem erhöhten Augeninnendruck oder dem Risiko eines Engwinkelglaukoms mit Vorsicht verschrieben werden.

Serotonin-Syndrom oder dem malignen neuroleptischen Syndrom ähnliche Symptome
Selten wurde im Zusammenhang mit einer Fluoxetin-Behandlung über die Entwicklung eines Serotonin-Syndroms oder Ereignisse berichtet, die einem malignen neuroleptischen Syndrom ähnelten, besonders, wenn Fluoxetin zusammen mit anderen serotonergen (unter anderem L-Tryptophan) und/oder neuroleptischen Arzneimitteln gegeben wurde (siehe Abschnitt 4.5). Da diese Syndrome zu möglicherweise lebensbedrohlichen Zuständen führen können, muss beim Auftreten solcher Ereignisse (charakterisiert durch das gemeinsame Auftreten von Symptomen wie Hyperthermie, Muskelstarre, Myoklonus, autonome Instabilität mit möglicherweise schnellen Schwankungen der Vitalparameter sowie Veränderungen des psychischen Zustandes einschließlich Verwirrtheit, Reizbarkeit und extremer Agitiertheit fortschreitend bis zu Delirium und Koma) die Behandlung mit Fluoxetin abgesetzt und eine unterstützende symptomatische Behandlung eingeleitet werden.

Irreversible nicht-selektive Monoaminoxidasehemmer (z.B. Iproniazid)
Einige Fälle schwerwiegender Reaktionen, teilweise tödlich, wurden berichtet bei Patienten, die einen selektiven Serotoninwiederaufnahmehemmer (SSRI) zusammen mit einem irreversiblen nicht-selektiven Monoaminoxidasehemmer (MAOI) eingenommen haben.

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

Daher darf Fluoxetin nicht zusammen mit einem irreversiblen nicht-selektiven MAOI angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3). Aufgrund der über 2 Wochen anhaltenden Wirkung des Letztgenannten darf eine Behandlung mit Fluoxetin frühestens 2 Wochen nach Beendigung der Behandlung mit einem irreversiblen nicht-selektiven MAOI begonnen werden. Ebenso müssen nach dem Ende einer Behandlung mit Fluoxetin mindestens 5 Wochen vergehen, bevor die Behandlung mit einem irreversiblen nicht-selektiven MAOI begonnen wird.

Sexuelle Funktionsstörung
Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI)/Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (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.

Fluoxetin STADA® enthält Lactose
Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Fluoxetin STADA® nicht einnehmen.

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 Monoaminoxidasehemmer (z.B. Iproniazid)
Einige Fälle schwerwiegender Reaktionen, teilweise tödlich, wurden berichtet bei Patienten, die einen selektiven Serotoninwiederaufnahmehemmer (SSRI) zusammen mit einem irreversiblen nicht-selektiven Monoaminoxidasehemmer (MAOI) eingenommen haben.

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

Daher darf Fluoxetin nicht zusammen mit einem irreversiblen nicht-selektiven MAOI angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3). Aufgrund der über 2 Wochen anhaltenden Wirkung des Letztgenannten darf eine Behandlung mit Fluoxetin frühestens 2 Wochen nach Beendigung der Behandlung mit einem irreversiblen nicht-selektiven MAOI begonnen werden. Ebenso müssen nach dem Ende einer Behandlung mit Fluoxetin mindestens 5 Wochen vergehen, bevor die Behandlung mit einem irreversiblen nicht-selektiven MAOI begonnen wird.

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

Nicht empfohlene Kombinationen
Tamoxifen
Eine pharmakokinetische Interaktion zwischen CYP2D6-Inhibitoren und Tamoxifen mit 65 – 75%iger Reduktion der Plasmaspiegel von Endoxifen, einer der aktiveren Formen von Tamoxifen, wurde in der Literatur beschrieben. Eine reduzierte Wirksamkeit von Tamoxifen wurde bei gleichzeitiger Anwendung mit einigen SSRI Antidepressiva in einigen Studien berichtet. Da eine reduzierte Wirkung von Tamoxifen nicht ausgeschlossen werden kann, sollte eine gleichzeitige Anwendung mit starken CYP-

2D6-Inhibitoren (einschließlich Fluoxetin) wann immer möglich vermieden werden (siehe Abschnitt 4.4).

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

MAOI-A, einschließlich Linezolid, Moclobemid und Methylthioniniumchlorid (Methylenblau)
Es besteht das Risiko eines Serotonin-Syndroms, einschließlich Diarrhö, Tachykardie, Schwitzen, Tremor, Verwirrtheit oder Koma. Falls eine gleichzeitige Anwendung dieser Arzneimittel nicht vermieden werden kann, sollte eine engmaschige, klinische Kontrolle erfolgen. Ausserdem sollte die Behandlung der Komedikation mit der niedrigsten empfohlenen Dosis begonnen werden (siehe Abschnitt 4.4).

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

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

Arzneimittel mit serotonerger Wirkung (Lithium, Tramadol, Triptane, Tryptophan, Selegillin [MAOI-B], Johanniskraut [Hypericum perforatum]
Es gab Berichte über ein schwach ausgeprägtes Serotonin-Syndrom, wenn SSRI zusammen mit Arzneimitteln mit ebenfalls serotonerger Wirkung gegeben wurden. Daher darf Fluoxetin nur mit Vorsicht zusammen mit diesen Arzneimitteln angewendet werden. Außerdem ist eine engere und häufigere klinische Überwachung erforderlich (siehe Abschnitt 4.4).

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

Die Hämostase-beeinflußende Arzneimittel (Orale Antikoagulanzien, unabhängig von ihrem Wirkmechanismus; Thrombozytenaggregationshemmer, einschließlich ASS und NSAR)
Es besteht ein erhöhtes Risiko für Blutungen. Eine klinische Kontrolle und häufigere Bestimmungen des INR sollten bei der gleichzeitigen Anwendung von oralen Antikoagulanzien durchgeführt werden. Während und nach Beendigung der Fluoxetin-Behandlung kann eine Dosisanpassung angebracht sein (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).

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

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

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

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft
Erfahrungen mit einer großen Anzahl Schwangerschaften zeigten keine teratogenen Wirkungen von Fluoxetin.

Einige epidemiologische Studien deuten darauf hin, dass das Risiko für Fehlbildungen am Herzen von Kindern 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 Fehlbildungen am Herzen in der Größenordnung von zwei Fällen pro 100 Neugeborenen unter Fluoxetinbehandlung im Vergleich zu einem Fall pro 100 Neugeborenen für die Gesamtbevölkerung liegt.

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 Neugeborenen. In der Gesamtbevölkerung treten 1 bis 2 Fälle von PPHN pro 1000 Neugeborenen auf.

Obwohl Fluoxetin während der Schwangerschaft gegeben werden kann, ist Vorsicht angebracht, besonders während der Spätschwangerschaft und kurz vor der Geburt, da die folgenden Wirkungen bei Neugeborenen berichtet wurden: 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.

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).

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

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.

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

Fluoxetin hat keinen oder nur einen geringfügigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Obwohl gezeigt wurde, dass Fluoxetin die psychomotorische Leistung von gesunden Probanden nicht beeinflusst, könnte jedes Arzneimittel mit Wirkung auf die Psyche das Urteilsvermögen oder die Fertigkeiten beeinflussen.

Den Patienten muss geraten werden, so lange 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 berichteten Nebenwirkungen bei Patienten, die mit Fluoxetin behandelt wurden, waren Kopfschmerzen, Übelkeit, Schlaflosigkeit, Müdigkeit und Diarrhö. Schweregrad und Häufigkeit von Nebenwirkungen können im Verlauf der Behandlung abnehmen und führen im Allgemeinen nicht zu einem Abbruch der Behandlung.

b.) Liste der Nebenwirkungen

Die untenstehende Liste führt Nebenwirkungen auf, die bei Fluoxetin-Behandlung mit Erwachsenen und pädiatrischer Population beobachtet wurden. Einige dieser Nebenwirkungen treten auch bei anderen SSRI auf.

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

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt: sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100 bis < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100), selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000), sehr selten (< 1/10.000), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems
Selten: Thrombozytopenie, Neutropenie, Leukopenie.

Erkrankungen des Immunsystems
Selten: Anaphylaktoide Reaktion, Serum-Krankheit.

Endokrine Erkrankungen
Selten: Inadäquate Sekretion von antidiuretischem Hormon.

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen
Gelegentlich: Verminderter Appetit[1].
Selten: Hyponatriämie (einschließlich Serumnatrium-Werte unter 110 mmol/l) (siehe Abschnitt 4.8 c.) Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen).

Psychiatrische Erkrankungen
Sehr häufig: Schlaflosigkeit[2].
Häufig: Angst, Nervosität, Ruhelosigkeit, Angespanntheit, verminderte Libido[3], Schlafstörung, abnormale Träume[4].
Gelegentlich: Depersonalisation, abnormales Denken, gehobene Stimmung, euphorische Stimmung, abnormaler Orgasmus[5], Zähneknirschen, suizidale Gedanken, suizidales Verhalten[6].
Selten: Hypomanie, Manie, Halluzination, Agitation, Panikattacken, Verwirrtheit, Dysphemie, Aggression.
Nicht bekannt: Beeinträchtigung der Konzentration.

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

Augenerkrankungen
Häufig: Verschwommensehen.
Gelegentlich: Mydriasis.

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths
Gelegentlich: Tinnitus.

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

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

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

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

Leber- und Gallenerkrankungen
Selten: Idiosynkratische Hepatitis.

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

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

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

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

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

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

[1] Einschließlich Anorexie.
[2] Einschließlich früh morgendliches Erwachen, Einschlafstörung, Durchschlafstörung.
[3] Einschließlich Libidoverlust.
[4] Einschließlich Albträume.
[5] Einschließlich Anorgasmie.
[6] Einschließlich vollendeter Suizid, suizidale Depression, absichtliche Selbstverletzung, Gedanken an Selbstverletzung, suizidales Verhalten, Suizidgedanken, Suizidversuch, morbide Gedanken, selbstverletzendes Verhalten. Diese Symptome können mit der Grundkrankheit zusammenhängen.
[7] Einschließlich Hypersomnie, Sedierung.
[8] Einschließlich Hitzewallung.
[9] Einschließlich Atelektase, interstitielle Lungenerkrankung, Pneumonitis.
[10] Umfasst am häufigsten Zahnfleischbluten, Hämatemesis, Hämatochezia, Rektalblutungen, blutigen Durchfall, Meläna und blutendes Magengeschwür.
[11] Einschließlich Erythem, schuppender Ausschlag, Schweißbläschen, Ausschlag, erythematöser Ausschlag, follikulärer Ausschlag, generalisierter Ausschlag, makulärer Ausschlag, makulopapulöser Ausschlag, masernähnlicher Ausschlag, papulärer Ausschlag, juckender Ausschlag, vesikulärer Ausschlag, erythematöser Nabelausschlag.
[12] Einschließlich Pollakisurie.
[13] Einschließlich Zervixblutung, uterine Dysfunktion, Uterusblutung, genitale Blutung, Menometrorrhagie, Menorrhagie, Metrorrhagie, Polymenorrhoe, postmenopausale Blutung, uterine Hämorrhagie, vaginale Blutung.
[14] Einschließlich ausbleibende Ejakulation, Ejakulationsstörung, vorzeitige Ejakulation, verzögerte Ejakulation, retrograde Ejakulation.
[15] Einschließlich Asthenie.
* Dieses Ereignis wurde für die therapeutische Klasse der SSRI/SNRI berichtet (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6).

c.) Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

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

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

Absetzreaktionen bei Beendigung einer Behandlung mit Fluoxetin
Das Absetzen von Fluoxetin führt häufig zu Absetzreaktionen. Schwindelgefühl, Empfindungsstörungen (einschließlich Parästhesien), Schlafstörungen (einschließlich Schlaflosigkeit und intensive Träume), Schwäche, Erregtheit oder Angst, Übelkeit und/oder Erbrechen, Zittern und Kopfschmerzen sind die am häufigsten berichteten Reaktionen. Im Allgemeinen sind diese Symptome leicht bis mäßig schwer und gehen von selbst zurück, bei einigen Patienten können sie jedoch schwerwiegend sein und länger andauern (siehe Abschnitt 4.4). Es wird daher geraten, wenn eine Behandlung mit Fluoxetin STADA® nicht mehr erforderlich ist, die Dosis schrittweise zu reduzieren (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

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

d.) Kinder und Jugendliche (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1)
Nebenwirkungen, die speziell in dieser Population beobachtet wurden oder mit einer anderen Häufigkeit auftraten, sind nachfolgend beschrieben. Die Häufigkeiten dieser Nebenwirkungen sind die Ergebnisse klinischer Studien an Kindern (n = 610).

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

Einzelfälle von Wachstumsverzögerung wurden auch während der klinischen Anwendung bei Kindern berichtet (siehe Abschnitt 5.1).

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

Einzelfälle von Nebenwirkungen, die möglicherweise auf eine verzögerte sexuelle Entwicklung oder Störung der Sexualfunktion hinweisen, wurden während der klinischen Anwendung bei Kindern und Jugendlichen berichtet (siehe 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
D-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 Knoten-Arrhythmien und ventrikulären Arrhythmien) oder EKG-Veränderungen, die auf eine QTc-Verlängerung hinweisen, bis hin zum Herzstillstand (einschließlich sehr seltener Fälle von Torsade de pointes), Lungeninsuffizienz und zentralnervöse Symptome, von Erregung bis zum Koma. Todesfälle nach alleiniger Überdosierung von Fluoxetin waren sehr selten.

Therapie
Eine Überwachung der Herzfunktion und der Vitalfunktionen wird empfohlen zusammen mit allgemeinen symptomatischen und supportiven Maßnahmen. Ein spezifisches Antidot ist nicht bekannt. Eine forcierte Diurese, Hämodialyse, Hämoperfusion 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 Serotoninwiederaufnahmehemmer.
ATC-Code: N06AB03

Fluoxetin ist ein selektiver Serotoninwiederaufnahmehemmer. Darauf ist wahrscheinlich die Wirkung zurückzuführen. Fluoxetin hat praktisch keine Affinität zu anderen Rezeptoren wie α_1-, α_2-, und β-adrenergen, serotonergen, dopaminergen, histaminergen, Muskarin- 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.

Dosis-Wirkungs-Beziehung: In den Studien mit festgelegter Dosis bei Patienten mit Episoden einer Major Depression ist die Kurve für die Dosis-Wirkungs-Beziehung flach. Daraus ergibt sich kein Hinweis auf einen Wirksamkeitsvorteil bei höheren als den empfohlenen Dosen. Die klinische Erfahrung zeigt andererseits, dass eine schrittweise Dosiserhöhung für einige Patienten nützlich sein kann.

Zwangsstörung
In 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.

Bulimia nervosa
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 (PMDS) 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.

Episoden einer Major Depression (Kinder und Jugendliche)
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).

Auswirkungen auf Wachstum (Kinder und Jugendliche), siehe Abschnitte 4.4 und 4.8
Die Unbedenklichkeit von Fluoxetin bei einer Langzeitanwendung über 19 Wochen hinaus wurde nicht systematisch untersucht.

Kinder, die in einer klinischen Studie mit Fluoxetin behandelt wurden, hatten nach 19 Wochen im Durchschnitt 1,1 cm weniger an Körpergröße (p = 0,004) und 1,1 kg weniger an Gewicht (p = 0,008) zugenommen, als diejenigen, die mit Placebo behandelt wurden. Einzelfälle von Wachstumsverzögerung wurden auch während der klinischen Anwendung bei Kindern berichtet.

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-Effekt"* in der Leber. Plasmaspitzenkonzentrationen werden im Allgemeinen 6 bis 8 Stunden nach der Einnahme erreicht. Fluoxetin wird weitgehend durch das polymorphe Enzym CYP2D6 metabolisiert. Fluoxetin wird hauptsächlich in der Leber durch Desmethylierung zu dem wirksamen Metaboliten Norfluoxetin (Desmethylfluoxetin) metabolisiert.

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

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

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

Eingeschränkte Leberfunktion
Bei eingeschränkter Leberfunktion (alkoholische Leberzirrhose) sind die Halbwertszeiten von Fluoxetin und Norfluoxetin auf 7 bzw. 12 Tage verlängert. Eine niedrigere Dosis oder eine weniger häufige Einnahme sollte in Betracht gezogen werden.

Eingeschränkte Nierenfunktion
Nach einer Einzeldosis von Fluoxetin waren die kinetischen Parameter bei Patienten mit leicht, mäßig oder vollständig (Anurie) eingeschränkter Nierenfunktion, verglichen mit denen bei gesunden Probanden, nicht verändert. Nach wiederholter Einnahme kann es jedoch zu einer Erhöhung der *Steady-State*-Plasmakonzentrationen kommen.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

In einer toxikologischen Studie mit jungen CD Ratten führte die Gabe von 30 mg Fluoxetinhydrochlorid pro kg Körpergewicht und Tag von Tag 21 bis Tag 90 nach der Geburt zu irreversibler Degeneration von 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 Geschlechtsreifung. Die Bedeutung dieser Befunde für die Anwendung beim Menschen ist nicht bekannt.

Ratten, die 30 mg/kg/Tag erhielten, hatten außerdem ein kürzeres Femur als die Kontrolltiere und zeigten degenerative, nekrotische und regenerative Veränderungen der Skelettmuskulatur. Bei Tieren, die 10 mg/kg/Tag erhielten, betrugen die Plasmaspiegel etwa das 0,8- bis 8,8-Fache (Fluoxetin) und 3,6- bis 23,2-Fache (Norfluoxetin) von denen, die normalerweise bei Kindern und Jugendlichen gemessen werden. Bei Tieren, die 3 mg/kg/Tag erhielten, betrugen die Plasmaspiegel etwa das 0,04- bis 0,5-Fache (Fluoxetin) und 0,3- bis 2,1-Fache (Norfluoxetin) von denen, die normalerweise bei Kindern und Jugendlichen gemessen werden.

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

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

Studien an ausgewachsenen Tieren:
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

Kapselinhalt: Mikrokristalline Cellulose, Lactose-Monohydrat, Magnesiumstearat (Ph.Eur.), Hochdisperses Siliciumdioxid.
Kapselhülle: Gelatine, Titandioxid (E 171), Eisen(III)-hydroxid-oxid × H_2O (E 172).

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

4 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

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

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Thermogeformte PVC/PVDC-Aluminium-Blisterpackungen
Originalpackung mit 50 und 100 Hartkapseln.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

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

7. Inhaber der Zulassung

STADAPHARM GmbH
Stadastraße 2 – 18
61118 Bad Vilbel
Telefon: 06101 603-0
Telefax: 06101 603-3888
Internet: www.stadapharm.de

8. Zulassungsnummer

41795.00.00

9. Datum der Erteilung der Zulassung/ Verlängerung der Zulassung

Datum der Erteilung der Zulassung:
12. Januar 1998

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
20. August 2009

10. Stand der Information

November 2020

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig

Anforderung an:

Satz-Rechen-Zentrum Berlin

Fachinformationsdienst

Postfach 11 01 71

10831 Berlin