

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Fluoxetin-ratiopharm® 20 mg Hartkapseln

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Hartkapsel enthält 20 mg Fluoxetin (als Hydrochlorid).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapsel

Hellgrüne Hartkapsel

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete****Erwachsene**

- Episoden einer Major Depression
- Zwangsstörung
- Bulimie: Fluoxetin 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 3–4 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 Behand-

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

Kinder und Jugendliche, 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.

Eingeschränkte Leberfunktion/Wechselwirkungen mit Fluoxetin

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 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

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

4.3 Gegenanzeigen

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

Monoaminoxidasehemmer

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

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 von Puls und Atmung sowie Veränderungen des psychischen Zustandes einschließlich Verwirrtheit, Reizbarkeit und extremer Agitiertheit fortschreitend bis zu Delirium und Koma.

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

Dosierung verordnet wurde, sollte ein längerer Zeitraum in Betracht gezogen werden.

Die Kombination mit einem reversiblen MAOI (z.B. Moclobemid, Linezolid, Methylthioniumchlorid [auch Methylenblau genannt; ein reversibler, nicht selektiver MAOI zur akuten symptomatischen Behandlung einer durch Arzneimittel und Chemikalien induzierten Methämoglobinämie]) wird nicht empfohlen. Die Behandlung mit Fluoxetin kann einen Tag nach Beendigung der Behandlung mit einem reversiblen MAOI begonnen werden.

In Ausnahmefällen kann Linezolid (ein Antibiotikum, das ein reversibler, nicht selektiver MAOI ist) in Kombination mit Fluoxetin verabreicht werden, vorausgesetzt, es stehen Einrichtungen zur genauen Beobachtung von Symptomen des Serotonin-Syndroms und zur Überwachung des Blutdrucks zur Verfügung.

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 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 5.1). Es ist nicht untersucht, ob es eine Auswirkung auf das Erreichen der normalen Körpergröße im Erwachsenenalter gibt. Die Möglichkeit einer Verzögerung der Pubertät kann nicht ausgeschlossen werden (siehe Abschnitte 5.3 und 4.8). Wachstum und pubertäre Entwicklung (Körpergröße, Gewicht, Tanner Stadium) 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 Anfallsleiden/Epilepsie vermieden werden. Patienten mit einer gut eingestellten Epilepsie müssen sorgfältig überwacht werden.

Manie

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

Leber-/Nierenfunktion

Fluoxetin wird weitgehend in der Leber metabolisiert und über die Nieren ausgeschieden. Bei Patienten mit deutlich eingeschränkter Leberfunktion wird eine niedrigere Dosis, z.B. die Einnahme an jedem zweiten Tag empfohlen. Wurde Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion (GFR < 10 ml/min), die eine Dialyse brauchen, 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 Longen-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 dekompensiertes Herz-

versagen) 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 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 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 die Dosis über einen Zeitraum von mehreren Wochen oder Monaten schrittweise zu reduzieren, entsprechend den Bedürfnissen des Patienten (siehe Abschnitt 4.2, „Absetzsymptome bei Beendigung einer Behandlung mit SSRIs“).

Blutungen

Im Zusammenhang mit SSRIs gibt es Berichte über Hautblutungen wie Ekchymose und Purpura. Während der Behandlung mit Fluoxetin wurde gelegentlich über Ekchymose berichtet. Andere Blutungen (z. B. gynäkologische Blutungen, Magen-Darm-Blutungen und andere Haut- oder Schleimhautblutungen) wurden selten berichtet. Bei Patienten, die SSRIs einnehmen, wird besonders zur Vorsicht geraten bei der gleichzeitigen Anwendung von oralen Antikoagulantien, Arzneimitteln von denen bekannt ist, dass sie die Plättchenfunktion beeinflussen (z. B. atypische Neuroleptika

wie Clozapin, Phenothiazine, die meisten trizyklischen Antidepressiva, Acetylsalicylsäure, nichtsteroidale Antirheumatika) oder von anderen Substanzen, die das Blutungsrisiko erhöhen sowie bei Patienten mit Blutungen in der Vorgeschichte.

Mydriasis

Pupillenerweiterung 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.

Elektrokrampfbehandlung

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

Johanniskraut

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

Serotoninsyndrom/Ereignisse ähnlich einem malignen neuroleptischen Syndrom

Selten wurde im Zusammenhang mit einer Fluoxetin-Behandlung über die Entwicklung eines Serotoninsyndroms oder Ereignisse berichtet, die einem malignen neuroleptischen Syndrom ähnelten, besonders, wenn Fluoxetin zusammen mit anderen serotonergen (unter anderem L-Tryptophan) und/oder neuroleptischen Arzneimitteln gegeben wurde. 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.

Lactose-Monohydrat

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten *Fluoxetin-ratiopharm® 20 mg Hartkapseln* nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wechselwirkungsstudien wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

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).

Monoaminoxidase-Hemmer (siehe Abschnitt 4.3)

Nicht empfohlene Kombinationen: MAOI-A (siehe Abschnitt 4.3)

Kombinationen, die nur mit Vorsicht angewendet werden können: MAOI-B (Selegilin): Risiko eines Serotoninsyndroms. Eine klinische Überwachung wird empfohlen.

Phenytoin

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

Arzneimittel mit serotonerger Wirkung

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

Lithium und Tryptophan

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

CYP2D6 Isoenzyme

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

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 CYP2D6 Inhibitoren (einschließlich Fluoxetin) wann immer möglich vermieden werden (siehe Abschnitt 4.4).

Orale Antikoagulantien

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

der Zunahme von Blutungen. Bei Patienten, die mit Warfarin behandelt werden, muss der Blutgerinnungsstatus sorgfältig überwacht werden, wenn eine Behandlung mit Fluoxetin begonnen oder beendet wird (siehe Abschnitt 4.4 „Blutungen“).

Elektrokrampfbehandlung

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

QT-Intervall-Verlängerungen

Pharmakokinetische und pharmakodynamische Studien mit Fluoxetin und anderen Arzneimitteln, die die QT-Intervalle 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 die QT-Intervalle verlängern, wie Antiarrhythmika der Klasse IA und III, Antipsychotika (z. B. Phenothiazinderivate, Pimozid, Haloperidol), trizyklische Antidepressiva, bestimmte antimikrobielle Substanzen (z. B. Sparfloxacin, Moxifloxacin, Erythromycin IV, Pentamidin), Anti-Malaria-Medikamente, insbesondere Halofantrin, bestimmte Antihistaminika (Astemizol, Mizolastin) mit Vorsicht erfolgen.

Alkohol

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

Johanniskraut

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Einige epidemiologische Studien deuten darauf hin, dass das Risiko für kardiovas-

kuläre 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.

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.

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

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

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen bei Patienten, die mit Fluoxetin behandelt wurden, waren Kopfschmerzen, Übelkeit, Schlaflosigkeit, Müdigkeit und Diarrhoe. Schweregrad und Häufigkeit von Nebenwirkungen können im Verlauf der Behandlung abnehmen und führen im Allgemeinen nicht zu einem Abbruch der Behandlung.

Die folgende Tabelle führt Nebenwirkungen auf, die in klinischen Prüfungen (n = 9297) und bei Spontanberichten beobachtet wurden. Einige dieser Nebenwirkungen treten auch bei anderen SSRIs auf.

Geschätzte Häufigkeiten: Sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Fälle von suizidalen Gedanken oder suizidalem Verhalten während der Therapie mit Fluoxetin oder kurze Zeit nach Beendigung

Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems					
				Thrombozytopenie	
Erkrankungen des Immunsystems					
			Anaphylaktische Reaktion Serumkrankheit		
Endokrine Erkrankungen					
					Inadäquate ADH-Sekretion
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen					
	Verminderter Appetit ¹		Hyponatriämie		

Fortsetzung Tabelle auf Seite 5

Fortsetzung Tabelle von Seite 4

Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
Psychiatrische Erkrankungen					
Schlaflosigkeit ²	Angst Nervosität Ruhelosigkeit Angespanntheit Verminderte Libido ⁴ Schlafstörung Abnormale Träume ³	Depersonalisation Gehobene Stimmung Euphorische Stimmung Abnormales Denken Abnormaler Orgasmus ⁵ Zähneknirschen	Hypomanie Manie Halluzination Agitation Panikattacken		Suizidale Gedanken und suizidales Verhalten ¹⁴ Verwirrtheit Stottern
Erkrankungen des Nervensystems					
Kopfschmerzen	Aufmerksamkeitsstörung Schwindel Geschmacksstörung Lethargie Somnolenz ⁶ Tremor	Psychomotorische Hyperaktivität Dyskinesie Ataxie Gleichgewichtsstörung Myoklonus	Krampfanfälle Akathisie Bucco-glossales Syndrom		Serotonin-Syndrom Gedächtnisstörungen
Augenerkrankungen					
	Verschwommenes Sehen	Mydriasis			
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths					
					Tinnitus
Herzerkrankungen					
	Palpitation		Ventrikuläre Arrhythmie einschließlich Torsade de Pointes Verlängertes QT im Elektrokardiogramm		
Gefäßerkrankungen					
	Flush ⁷	Hypotonie	Vaskulitis Gefäßerweiterung		
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums					
	Gähnen	Dyspnoe	Pharyngitis		Pulmonale Ereignisse (entzündliche Prozesse unterschiedlicher Histopathologie und/oder Fibrose) Epistaxis
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts					
Diarrhoe Übelkeit	Erbrechen Dyspepsie Mundtrockenheit	Dysphagie	Schmerzen in der Speiseröhre		Gastrointestinale Blutungen ¹⁵
Leber- und Gallenerkrankungen					
					Sehr selten: idiosynkratische Hepatitis
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes					
	Ausschlag ⁸ Nesselsucht Juckreiz Hyperhidrose	Alopezie Erhöhte Neigung zu Hämatomen Kalter Schweiß	Angioödem Ekchymose Lichtüberempfindlichkeitsreaktion Purpura		Erythema Multiforme ¹³
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen					
	Arthralgie	Muskelzuckung			Myalgie
Erkrankungen der Nieren und Harnwege					
	Häufiges Wasserlassen ⁹	Dysurie	Harnverhalt		Störung beim Wasserlassen

Fortsetzung Tabelle von Seite 5

Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse					
	Gynäkologische Blutung ¹¹ Erektile Dysfunktion Ejakulationsstörung ¹⁰	Sexuelle Dysfunktion	Galaktorrhoe Hyperprolaktinämie		Priapismus
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort					
Müdigkeit ¹²	Gefühl der Nervosität Schüttelfrost	Unwohlsein Abnormales Gefühl Kältegefühl Hitzegefühl			Schleimhautblutung
Untersuchungen					
	Gewichtsverlust				Von der Norm abweichende Leber- funktionswerte

¹ Einschließlich Anorexie² Einschließlich früh morgendliches Erwachen, Einschlafstörung, Durchschlafstörung³ Einschließlich Alpträume⁴ Einschließlich Libidoverlust⁵ Einschließlich Anorgasmie⁶ Einschließlich Hypersomnie, Sedierung⁷ Einschließlich Hitzewallung⁸ 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 Nabelausschlag⁹ Einschließlich Pollakisurie¹⁰ Einschließlich ausbleibende Ejakulation, Ejakulationsstörung, vorzeitige Ejakulation, verzögerte Ejakulation, retrograde Ejakulation¹¹ Einschließlich Zervixblutung, uterine Dysfunktion, Uterusblutung, genitale Blutung, Menometrorrhagie, Menorrhagie, Metrorrhagie, Polymenorrhoe, postmenopausale Blutung, uterine Hämorrhagie, vaginale Blutung¹² Einschließlich Asthenie¹³ Kann zum Stevens-Johnson-Syndrom oder Toxische epidermale Nekrolyse (Lyell-Syndrom) führen¹⁴ Diese Symptome können mit der Grundkrankheit zusammenhängen.¹⁵ Umfasst am häufigsten Zahnfleischbluten, Hämatemesis, Hämatochezia, Rektalblutungen, blutigen Durchfall, Meläna und blutendes Magengeschwür.

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 tricyclischen 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. Im Allgemeinen sind diese Symptome leicht bis mäßig schwer und gehen von selbst zurück, bei einigen Patienten können sie jedoch schwerwiegend sein und länger andauern (siehe Abschnitt 4.4). Es wird daher geraten, wenn eine Behandlung mit Fluoxetin nicht mehr erforderlich ist, die Dosis schrittweise zu reduzieren (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Kinder und Jugendliche (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1)

Zusätzliche Nebenwirkungen wurden speziell in dieser Population beobachtet und sind anschließend beschrieben.

In klinischen Studien an Kindern wurden suizidales Verhalten (Suizidversuch und Suizidgedanken) und Feindseligkeit häufiger bei mit Antidepressiva behandelten Kindern und Jugendlichen beobachtet, als bei denen, die Placebo erhielten.

Manische Reaktionen, einschließlich Manie und Hypomanie wurden berichtet (2,6 % der mit Fluoxetin behandelten Patienten vs. 0 % der Vergleichsgruppe mit Placebo). Dies führte in den meisten Fällen zum Absetzen der Behandlung. Die Patienten hatten vorher keine manischen oder hypomanischen Episoden.

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

In klinischen Studien an Kindern wurde Epistaxis häufig berichtet und 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, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

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

Überwachung der Herzfunktion und der Vitalfunktionen wird empfohlen zusammen mit allgemeinen symptomatischen und supportiven Maßnahmen. Ein spezifisches Antidot ist nicht bekannt.

Eine forcierte Diurese, Hämodialyse, Hämo-perfusion oder Austauschtransfusion hat wahrscheinlich keinen Nutzen. Aktivkohle, die auch zusammen mit Sorbitol angewendet werden kann, ist wahrscheinlich genauso wirksam oder wirksamer als das Herbeiführen von Erbrechen oder eine Magenspülung. Bei der Behandlung einer Überdosierung muss an die Beteiligung mehrerer Arzneimittel gedacht werden. Bei Patienten, die eine Überdosis von trizyklischen Antidepressiva eingenommen haben und die gleichzeitig oder kurz davor Fluoxetin eingenommen haben, kann für eine längere Zeit eine engmaschige medizinische Überwachung notwendig sein.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Selektive Serotoninwiederaufnahmehemmer
ATC-Code: N06AB03

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, histaminergen, 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.

Prämenstruelle dysphorische Störung (PMDD)

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.

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 Kinderpsychiatern 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 ($p < 0,001$).

Auswirkung auf das Wachstum von Kindern und Jugendlichen, siehe Abschnitt 4.4 und 4.8:

Kinder, die in einer klinischen Studie mit Fluoxetin behandelt wurden, hatten nach 19 Wochen im Durchschnitt 1,1 cm weniger an Körpergröße ($p = 0,004$) und 1,1 kg weniger an Gewicht ($p = 0,008$) zugenommen, als diejenigen, die mit Placebo behandelt wurden.

In einer retrospektiven Beobachtungsstudie mit entsprechender Kontrollgruppe und einer mittleren Fluoxetin-Behandlungsdauer von 1,8 Jahren, zeigten die mit Fluoxetin behandelten Kinder keine Unterschiede im Wachstum, korrigiert um das erwartete Längenwachstum, im Vergleich zu ihrer entsprechenden unbehandelten Kontrollgruppe (0,0 cm, $p = 0,9673$).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

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

Verteilung

Fluoxetin wird weitgehend an Plasmaproteine gebunden (zu etwa 95 %). Fluoxetin hat ein großes Verteilungsvolumen (20–40 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 6–8 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 4–16 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.

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.

Studien bei Jungtieren

In einer toxikologischen Studie mit jungen CD Ratten führte die Gabe von 30 mg Fluoxetin 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, 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.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Lactose-Monohydrat
Mikrokristalline Cellulose
Magnesiumstearat (Ph.Eur.)
Hochdisperses Siliciumdioxid
Gelatine
Chinolingelb
Indigocarmin
Titandioxid
Eisenoxidhydrat

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

4 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.
In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Packungen mit 20, 50 und 100 Hartkapseln

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Str. 3
89079 Ulm

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

37109.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
25. September 1996
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 26. September 2002

10. STAND DER INFORMATION

Januar 2014

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt

Zusätzliche Angaben der Firma ratiopharm GmbH zur Bioverfügbarkeit von Fluoxetin-ratiopharm® 20 mg Hartkapseln

Für **Fluoxetin-ratiopharm® 20 mg Hartkapseln** wurde im Jahr 2002 eine Bioverfügbarkeitsstudie an 30 Probanden im Vergleich zu einem Referenzpräparat durchgeführt. Die Studie brachte folgende Ergebnisse:

Pharmakokinetische Parameter von **Fluoxetin** nach Einmalgabe von 2 Hartkapseln **Fluoxetin-ratiopharm® 20 mg Hartkapseln** bzw. Referenzpräparat:

	Fluoxetin-ratiopharm® 20 mg Hartkapseln (MW ± SD)	Referenzpräparat (MW ± SD)
C_{max} [ng/ml]	32,49 ± 6,82	32,77 ± 7,85
t_{max} [h]	7,00 ± 2,00	7,00 ± 1,50
$AUC_{0-\tau}$ [h × ng/ml]	1260,75 ± 464,08	1275,19 ± 535,19

C_{max} maximale Plasmakonzentration
 t_{max} Zeitpunkt der maximalen Plasmakonzentration
 $AUC_{0-\tau}$ Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve
 MW Mittelwert
 SD Standardabweichung

Siehe Abbildung 1

Pharmakokinetische Parameter von **Norfluoxetin** nach Einmalgabe von 2 Hartkapseln **Fluoxetin-ratiopharm® Hartkapseln** bzw. Referenzpräparat:

	Fluoxetin-ratiopharm® 20 mg Hartkapseln (MW ± SD)	Referenzpräparat (MW ± SD)
C_{max} [ng/ml]	18,29 ± 4,80	18,32 ± 4,44
t_{max} [h]	72,00 ± 48,00	48,00 ± 48,00
$AUC_{0-\tau}$ [h × ng/ml]	4553,01 ± 1805,80	4610,72 ± 1702,85

C_{max} maximale Plasmakonzentration
 t_{max} Zeitpunkt der maximalen Plasmakonzentration
 $AUC_{0-\tau}$ Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve
 MW Mittelwert
 SD Standardabweichung

Siehe Abbildungen 2 und 3

Bioverfügbarkeit/Bioäquivalenzentscheid

Die mittlere relative Bioverfügbarkeit von **Fluoxetin-ratiopharm® 20 mg Hartkapseln** im Vergleich zum Referenzpräparat beträgt für **Fluoxetin** 98,87 % und für **Norfluoxetin** 98,75 % (berechnet aus den arithmetischen Mittelwerten s. o.).

Die statistische Bewertung der pharmakokinetischen Zielgrößen AUC , C_{max} und t_{max} dieser Studie beweist Bioäquivalenz zum Referenzpräparat.

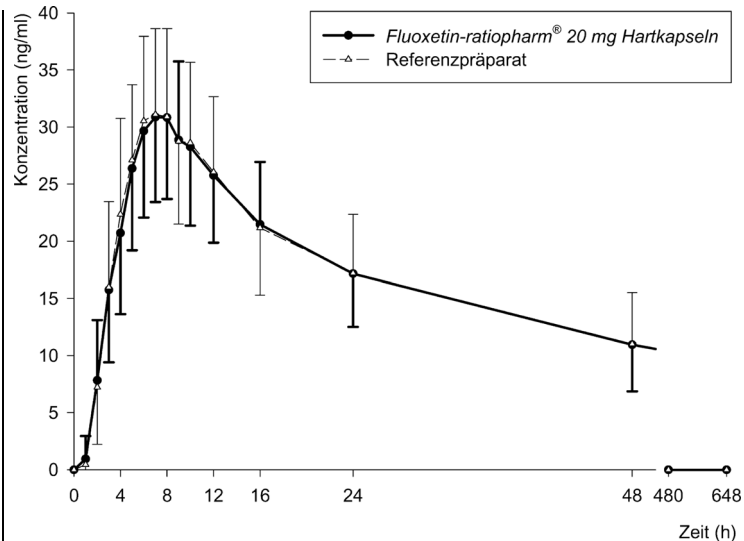


Abb. 1: Mittelwerte und Standardabweichungen der Plasmakonzentration von **Fluoxetin** nach Einmalgabe von 2 Hartkapseln **Fluoxetin-ratiopharm® 20 mg Hartkapseln** bzw. Referenzpräparat.

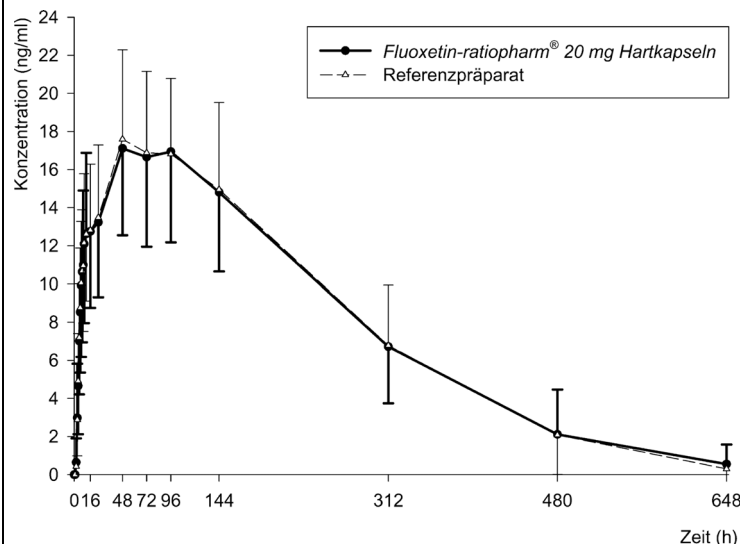


Abb. 2: Mittelwerte und Standardabweichungen der Plasmakonzentration von **Norfluoxetin** nach Einmalgabe von 2 Hartkapseln **Fluoxetin-ratiopharm® 20 mg Hartkapseln** bzw. Referenzpräparat (Zeitintervall 0–648 Stunden).

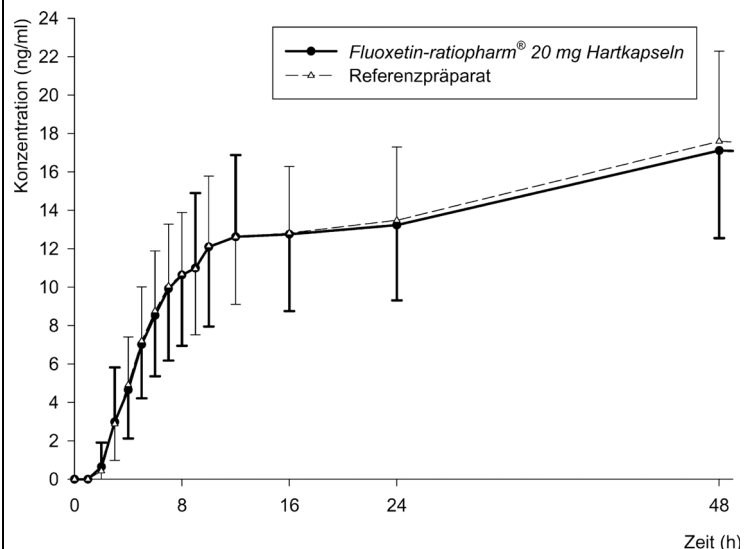


Abb. 3: Mittelwerte und Standardabweichungen der Plasmakonzentration von **Norfluoxetin** nach Einmalgabe von 2 Hartkapseln **Fluoxetin-ratiopharm® 20 mg Hartkapseln** bzw. Referenzpräparat (Zeitintervall 0–48 Stunden).