

Fluoxetin-TEVA® 20 mg Hartkapseln

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Fluoxetin-TEVA® 20 mg Hartkapseln

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Hartkapsel enthält Fluoxetinhydrochlorid entsprechend 20 mg Fluoxetin.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe, Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapsel

Beschreibung: Hartkapsel mit hellblauem Oberteil und weißem Unterteil

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Erwachsene

Episoden einer Major Depression. Zwangsstörungen.

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

Kinder und Jugendliche ab 8 Jahre

Mittelgradige bis schwere Episoden einer Major Depression, wenn die Depression nach 4 bis 6 Sitzungen nicht auf eine Psychotherapie anspricht. Antidepressiva sollten bei Kindern oder jungen Menschen mit mittelgradiger bis schwerer Depression nur in Kombination mit einer gleichzeitigen Psychotherapie angewendet werden.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Zur oralen Anwendung.

Dosierung

Episoden einer Major Depression

Erwachsene und ältere Patienten: Die empfohlene Dosis beträgt 20 mg/Tag. Die Dosis sollte innerhalb von 3 bis 4 Wochen nach Behandlungsbeginn und danach, wenn es klinisch angezeigt ist, überprüft und, falls erforderlich, angepasst werden. Obwohl bei höheren Dosen möglicherweise vermehrt Nebenwirkungen auftreten können, kann die Dosis bei einigen Patienten, die unzureichend auf 20 mg/Tag ansprechen, schrittweise bis zu einer Höchstdosis von 60 mg/Tag 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 sicherzugehen, dass sie symptomfrei sind.

Zwangsstörungen

Erwachsene und ältere Patienten: Die empfohlene Dosis beträgt 20 mg/Tag. Obwohl bei höheren Dosen möglicherweise vermehrt Nebenwirkungen auftreten können, kann die Dosis bei einigen Patienten, die nach zwei Wochen unzureichend auf 20 mg/Tag ansprechen, schrittweise bis zu einer Höchstdosis von 60 mg/Tag 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 Behand-

lung angesprochen hat, kann die Behandlung mit einer individuell angepassten Dosis fortgesetzt werden. Es gibt keine systematischen Studien zur 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.

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

Bulimie

Erwachsene und ältere Patienten: Die empfohlene Dosis beträgt 60 mg/Tag. Eine Langzeitwirksamkeit (mehr als 3 Monate) wurde bei der 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 einer Mahlzeit oder unabhängig davon eingenommen werden.

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

Kinder und Jugendliche ab 8 Jahre (mittelgradige bis schwere Episoden einer Major Depression)

Für Dosierungen, die mit dieser Stärke nicht durchführbar sind, stehen andere Darreichungsformen und Stärken zur Verfügung. Die Behandlung sollte unter Aufsicht eines Spezialisten begonnen und von diesem überwacht werden. Die Anfangsdosis beträgt 10 mg/Tag und wird als 2,5 ml einer Fluoxetin-Lösung verabreicht. Die Dosis sollte sorgfältig für den einzelnen Patienten angepasst werden, damit der Patient die niedrigste wirksame Dosis erhält.

Nach 1–2 Wochen kann die Dosis auf 20 mg/Tag erhöht werden. Die klinischen Erfahrungen mit täglichen Dosen über 20 mg sind gering. Es liegen nur begrenzt Daten zu einer Behandlungsdauer über 9 Wochen hinaus vor.

Kinder mit niedrigem Gewicht: Aufgrund der höheren Plasmaspiegel bei Kindern mit niedrigem Gewicht kann die therapeutische Wirkung bereits mit niedrigeren Dosen erreicht werden (siehe Abschnitt 5.2).

Bei pädiatrischen Patienten, die auf die Behandlung ansprechen, sollte nach 6 Monaten die Notwendigkeit für eine Fortsetzung der Behandlung überprüft werden. Kann innerhalb von 9 Wochen keine klinische Besserung erzielt werden, sollte die Behandlung überdacht werden.

Ältere Patienten

Bei einer Dosiserhöhung wird zur Vorsicht geraten; die tägliche Dosis sollte im Allge-

meinen 40 mg nicht überschreiten. Die empfohlene Höchstdosis beträgt 60 mg/Tag.

Eine niedrigere Dosis oder die Einnahme in größeren Abständen (z.B. 20 mg jeden zweiten Tag) sollte in Betracht gezogen werden bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion (siehe Abschnitt 5.2) oder bei Patienten, die zusätzlich mit anderen Arzneimitteln behandelt werden, bei denen es zu Wechselwirkungen mit Fluoxetin kommen kann (siehe Abschnitt 4.5).

Absetzsymptome bei Beendigung der Behandlung mit Fluoxetin

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.

4.3 Gegenanzeigen

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

Monoaminoxidase-Hemmer (MAO-Hemmer)

Bei Patienten unter Behandlung mit einem selektiven Serotoninwiederaufnahme-Hemmer (SSRI) in Kombination mit einem Monoaminoxidase-Hemmer (MAO-Hemmer) wurden Fälle schwerwiegender und zum Teil tödlich verlaufender Reaktionen beschrieben. Dies gilt auch für Patienten, bei denen eine SSRI-Behandlung vor kurzem beendet und eine Behandlung mit einem MAO-Hemmer begonnen wurde. Fluoxetin darf frühestens 2 Wochen nach Beendigung einer Behandlung mit einem reversiblen MAOI-A verabreicht werden.

In einigen Fällen kam es zu Symptomen, die dem Serotonin-Syndrom ähnlich waren (dieses Syndrom kann dem malignen neuroleptischen Syndrom ähneln und könnte als solches diagnostiziert werden). Bei Auftreten dieser Symptome können Cyproheptadin oder Dantrolen von Nutzen sein. Zu den Symptomen einer Arzneimittelwechselwirkung mit MAO-Hemmern zählen: Hyperthermie, Rigidität, Myoklonus, Instabilität des vegetativen Nervensystems mit möglicherweise raschen Schwankungen der Vitalzeichen, Veränderungen des psychischen Zustands einschließlich Verwirrtheit, Reizbarkeit und extremer Agitiertheit, die bis zu Delirium oder Koma fortschreiten können.

Daher ist die Kombination von Fluoxetin mit einem nicht-selektiven MAO-Hemmer kontraindiziert. Eine Behandlung mit MAO-Hemmern sollte frühestens 5 Wochen nach Beendigung der Fluoxetin-Behandlung eingeleitet werden. Wenn Fluoxetin über lange Zeit und/oder in hoher Dosierung verordnet wurde, sollte ein längerer Abstand zwischen

Fluoxetin-TEVA® 20 mg Hartkapseln

TEVA

den Behandlungen in Erwägung gezogen werden.

Die Kombination von Fluoxetin mit einem reversiblen MAO-Hemmer (z. B. Moclobemid, Linezolid, Methylthioniumchlorid [Methylenblau; ein präoperativ verwendeter Farbstoff, der ein reversibler nicht-selektiver MAO-Hemmer ist]) wird nicht empfohlen. Die Behandlung mit Fluoxetin kann einen Tag nach Beendigung der Behandlung mit einem reversiblen MAO-Hemmer eingeleitet werden.

In Ausnahmefällen kann Linezolid (ein Antibiotikum, das ein reversibler, nicht selektiver MAO-Hemmer ist) in Kombination mit Fluoxetin gegeben werden, vorausgesetzt, dass Einrichtungen zur engmaschigen Überwachung von Symptomen eines Serotonin-Syndroms und zur Blutdruckkontrolle vorhanden sind.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren

Suizidale Verhaltensweisen (Suizidversuch und Suizidgedanken) sowie Feindseligkeit (vorwiegend Aggressivität, oppositionelles Verhalten und Wut) wurden in klinischen Studien häufiger bei mit Antidepressiva behandelten Kindern und Jugendlichen beobachtet als bei Kindern und Jugendlichen, die mit Placebo behandelt wurden. Fluoxetin sollte bei Kindern und Jugendlichen von 8 bis 18 Jahren nur zur Behandlung mittelgradiger bis schwerer Episoden einer Major Depression und nicht in anderen Indikationen eingesetzt 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 sind Langzeitdaten zur Sicherheit bei Kindern und Jugendlichen in Bezug auf Wachstum, Reifung sowie kognitive und emotionale Entwicklung und Verhaltensentwicklung nur begrenzt vorhanden (siehe Abschnitt 5.3).

In einer klinischen Studie über 19 Wochen wurde bei mit Fluoxetin behandelten Kindern und Jugendlichen ein vermindertes Größenwachstum und eine geringere Gewichtszunahme festgestellt (siehe Abschnitt 5.1). Es ist nicht untersucht, ob Auswirkungen auf das Erreichen der normalen Körpergröße im Erwachsenenalter bestehen. Die Möglichkeit eines verzögerten Einsetzens der Pubertät kann nicht ausgeschlossen werden (siehe Abschnitte 5.3 und 4.8). Wachstum und pubertäre Entwicklung (Größe, Gewicht und TANNER-Stadien) sollten daher während und nach der Behandlung mit Fluoxetin überwacht werden. Kommt es in einem dieser Punkte zu einer Verzögerung, ist die Überweisung an einen Facharzt für Pädiatrie zu erwägen. In pädiatrischen Studien wurden häufig Manien und Hypomanien berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Daher wird zu einer regelmäßigen Beobachtung hinsichtlich des Auftretens von manischen/hypomanischen Phasen geraten. Fluoxetin muss bei Eintritt in eine manische Phase abgesetzt werden.

Es ist wichtig, dass der verschreibende Arzt die Risiken und den Nutzen einer Behand-

lung sorgfältig mit dem Kind/Jugendlichen und/oder seinen Eltern bespricht.

Hautausschläge und allergische Reaktionen

Hautausschläge, anaphylaktoide Reaktionen und fortschreitende, manchmal schwerwiegende systemische Reaktionen (betroffen sind Haut, Nieren, Leber oder Lunge) wurden berichtet. Bei Auftreten von Hautausschlägen oder anderen allergischen Reaktionen, für die keine andere Ursache ermittelt werden kann, ist daher Fluoxetin abzusetzen.

Krampfanfälle

Krampfanfälle sind ein mögliches Risiko bei allen Antidepressiva. Daher sollte, wie bei anderen Antidepressiva, die Behandlung mit Fluoxetin bei Patienten mit Krampfanfällen in der Anamnese nur mit Vorsicht eingeleitet werden. Bei Auftreten von Krampfanfällen oder Anstieg der Krampfhäufigkeit muss die Behandlung abgebrochen werden. Eine Behandlung mit Fluoxetin sollte bei Patienten mit instabilen Anfallsleiden/ Epilepsie vermieden werden; Patienten mit einer gut eingestellten Epilepsie sind sorgfältig zu überwachen.

Manie

Antidepressiva sollten bei Patienten mit manischen/hypomanischen Episoden in der Anamnese mit Vorsicht angewendet werden. Wie alle Antidepressiva muss Fluoxetin bei Auftreten einer manischen Phase abgesetzt werden.

Leberfunktion/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. Einnahme an jedem zweiten Tag, empfohlen. Unter Behandlung mit 20 mg Fluoxetin täglich über 2 Monate fanden sich bei Dialysepatienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion (GFR < 10 ml/min), keine Unterschiede in den Plasmaspiegeln von Fluoxetin oder Norfluoxetin im Vergleich zu Kontrollpersonen 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 Langen-QT-Syndrom, einer positiven Familienanamnese für QT-Zeit-Verlängerung oder anderen klinischen Voraussetzungen, die für Arrhythmien prädisponieren (z. B. Hypokaliämie, Hypomagnesiämie, Bradykardie, akuter Myokardinfarkt oder dekompensiertes Herzversagen) 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

Die Behandlung mit Fluoxetin kann zu Gewichtsverlust führen, der jedoch im Allgemeinen im Verhältnis zum Ausgangsgewicht steht.

Diabetes

Die Behandlung mit einem SSRI kann bei Diabetikern die Blutzuckereinstellung beeinflussen. So wurden während der Behandlung mit Fluoxetin Hypoglykämien und nach der Beendigung der Behandlung Hyperglykämien beobachtet. Unter Umständen muss die Dosierung von Insulin und/oder des oralen Antidiabetikums angepasst werden.

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 der Behandlung ansteigen kann.

Andere psychiatrische Erkrankungen, für die Fluoxetin verschrieben wird, können ebenso mit einem erhöhten Risiko für Suizid-bezogene Ereignisse einhergehen. Zusätzlich 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 (Episoden einer Major Depression).

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 Ver-

Fluoxetin-TEVA® 20 mg Hartkapseln

haltensänderungen 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 Serotoninwiederaufnahme-Hemmer

Absetzreaktionen treten bei einer Beendigung der Behandlung häufig auf, besonders wenn die Behandlung plötzlich abgebrochen wird (siehe Abschnitt 4.8). In klinischen Studien traten Nebenwirkungen bei Beendigung der Behandlung bei ca. 60 % der Patienten sowohl in der Gruppe der mit Fluoxetin behandelten Patienten als auch in der Placebo-Gruppe auf. 17 % dieser Nebenwirkungen in der Fluoxetin-Gruppe, bzw. 12 % der in der Placebo-Gruppe aufgetretenen waren 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), 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, 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 mindestens ein bis zwei Wochen schrittweise zu reduzieren, entsprechend den Bedürfnissen des Patienten (siehe „Absetzsymptome bei Beendigung der Behandlung mit Fluoxetin“ im Abschnitt 4.2).

Blutungen

Im Zusammenhang mit SSRIs wurde über abnorme Hautblutungen wie Ekchymose und Purpura berichtet. Über Ekchymose wurde während der Behandlung mit Fluoxetin gelegentlich berichtet. Über andere Blutungen (z.B. gynäkologische Blutungen, gastrointestinale Blutungen und andere Haut- oder Schleimhautblutungen) wurden selten berichtet. Bei Patienten, die SSRI einnehmen, wird zur Vorsicht geraten, besonders aber bei der gleichzeitigen Anwendung von oralen Antikoagulantien, Arzneimitteln, die bekanntermaßen die Thrombozytenfunktion beeinflussen (z.B. atypische Antipsychotika wie Clozapin, Pheno-

thiazine, die meisten trizyklischen Antidepressiva, Acetylsalicylsäure, NSAID), oder von anderen Substanzen, die das Blutungsrisiko erhöhen können, sowie bei Patienten mit Blutungen in der Anamnese.

Mydriasis

Pupillenerweiterung wurde in Zusammenhang mit einer Fluoxetin-Behandlung berichtet. Daher sollte Fluoxetin bei Patienten mit einem erhöhten Augeninnendruck oder dem Risiko eines akuten Engwinkelglaukoms mit Vorsicht verschrieben werden.

Elektrokrampftherapie (EKT)

Selten kam es bei mit Fluoxetin behandelten Patienten, die gleichzeitig eine Elektrokrampftherapie (EKT) erhielten, zu verlängerten Krampfanfällen. Bei Patienten, die eine EKT erhalten, ist daher Vorsicht angezeigt.

Johanniskraut

Bei gleichzeitiger Anwendung von SSRIs und pflanzlichen Arzneimitteln, die das Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) enthalten, können serotonerge Effekte, wie das Serotonin-Syndrom, verstärkt auftreten.

Serotonin-Syndrom oder Ereignisse, die einem malignen neuroleptischen Syndrom ähneln

Selten wurde im Zusammenhang mit Fluoxetin über die Entwicklung eines Serotonin-Syndroms oder über Ereignisse, die dem malignen neuroleptischen Syndrom ähnlich waren, berichtet, insbesondere bei gleichzeitiger Anwendung anderer serotonerger Substanzen (unter anderem L-Tryptophan) und/oder Neuroleptika. Da diese Syndrome zu potenziell lebensbedrohlichen Zuständen führen können, muss die Behandlung mit Fluoxetin bei Auftreten solcher Ereignisse (gekennzeichnet durch einen Symptomenkomplex aus Hyperthermie, Rigidität, Myoklonus, Instabilität des vegetativen Nervensystems mit möglicherweise raschen Schwankungen der Vitalzeichen, Veränderungen des psychischen Zustands einschließlich Verwirrtheit, Reizbarkeit und extremer Agitiertheit, die bis zu Delirium oder Koma fortschreiten können) abgesetzt und eine unterstützende symptomatische Behandlung eingeleitet werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Halbwertszeit

Bei der Beurteilung potentieller pharmakodynamischer oder pharmakokinetischer Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln (z.B. bei der Umstellung von Fluoxetin auf andere Antidepressiva) ist die lange Eliminationshalbwertszeit von Fluoxetin und Norfluoxetin zu beachten (siehe Abschnitt 5.2).

MAO-Hemmer

Siehe Abschnitt 4.3.

Nicht empfohlene Kombinationen

MAO-A-Hemmer (siehe Abschnitt 4.3)

Kombinationen, bei denen Vorsicht geboten ist

MAO-B-Hemmer (Selegilin)

Risiko eines Serotonin-Syndroms. Eine klinische Überwachung des Patienten wird empfohlen.

Phenytoin

Bei der Kombination von Phenytoin mit Fluoxetin wurden Veränderungen der Phenytoin-Serumspiegel beobachtet. In einigen Fällen kam es zu toxischen Erscheinungen. Konservative Titrationsschemata für die Begleitbehandlung und eine Überwachung des klinischen Zustands des Patienten sollten erwogen werden.

Arzneimittel mit serotonerger Wirkung

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

Lithium und Tryptophan

Es gibt Berichte über ein Serotonin-Syndrom, wenn SSRI zusammen mit Lithium oder Tryptophan gegeben wurden. Daher darf Fluoxetin nur mit Vorsicht zusammen mit diesen Arzneimitteln angewendet werden. Bei gleichzeitiger Anwendung von Fluoxetin und Lithium ist eine engmaschigere und häufigere klinische Überwachung erforderlich.

CYP 2D6-Isoenzym

Da Fluoxetin (wie trizyklische Antidepressiva und andere selektive Serotoninwiederaufnahme-Hemmer) durch das Isoenzym CYP2D6 in der Leber metabolisiert wird, kann die gleichzeitige Behandlung mit Arzneimitteln, die auch durch dieses Enzymsystem metabolisiert werden, zu Wechselwirkungen führen. Die gleichzeitige Behandlung mit Arzneimitteln, die hauptsächlich durch dieses Isoenzym metabolisiert werden und eine geringe therapeutische Breite haben (wie Flecainid, Encainid, Carbamazepin und trizyklische Antidepressiva) sollte im unteren Dosisbereich dieser Arzneimittel eingeleitet bzw. diesem angepasst werden. Dies gilt auch, wenn Fluoxetin in den vorangegangenen 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

Bei gleichzeitiger Gabe von Fluoxetin mit oralen Antikoagulantien kam es gelegentlich zu einer Veränderung der blutgerinnungshemmenden Wirkungen (Laborwerte und/oder klinische Symptome) die, abgesehen von einer erhöhten Blutungsneigung, kein einheitliches Muster aufwies. Bei Patienten, die mit Warfarin behandelt werden, muss die Blutgerinnung zu Beginn oder bei Beendigung der Behandlung mit Fluoxetin sorgfältig überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4 – „Blutungen“).

Fluoxetin-TEVA® 20 mg Hartkapseln

TEVA

Elektrokrampftherapie (EKT)

Selten kam es bei mit Fluoxetin behandelten Patienten, die gleichzeitig eine Elektrokrampftherapie (EKT) erhielten, zu verlängerten Krampfanfällen. Bei Patienten, die eine EKT erhalten, ist daher Vorsicht angezeigt.

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

Gezielte Untersuchungen ergaben, dass Fluoxetin weder den Blutalkoholspiegel erhöht noch die Wirkung von Alkohol verstärkt. Es wird jedoch geraten, während der Behandlung mit einem SSRI auf Alkohol zu verzichten.

Johanniskraut

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

Kinder und Jugendliche

Wechselwirkungsstudien wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

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 fünf Fällen pro 1000 Neugeborenen. In der Gesamtbevölkerung treten ein bis zwei 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 einige andere Wirkungen bei Neugeborenen berichtet wurden: Reizbarkeit, Zittern, Muskelhypotonie, anhaltendes Schreien, Schwierigkeiten beim Saugen oder Schlafen. Diese Symptome können entweder für serotonerge Wirkungen oder ein Entzugs-Syndrom 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 übertreten. Bei gestillten Säuglingen wurden Nebenwirkungen berichtet. Ist die Behandlung mit Fluoxetin notwendig, sollte ein Abstillen in Erwägung gezogen werden. Falls das Stillen fortgesetzt wird, sollte die niedrigste wirksame Fluoxetindosis gegeben 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 einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

Fluoxetin hatte bei gesunden Probanden keinen Einfluss auf die psychomotorische Leistungsfähigkeit, jedoch kann jede psychoaktive Substanz das Urteilsvermögen, das Denkvermögen oder die motorischen Fähigkeiten beeinträchtigen. Daher sollten Patienten angewiesen werden, erst dann ein Kraftfahrzeug zu fahren oder gefährliche Maschinen zu bedienen, wenn sie sicher sind, dass ihre Leistungsfähigkeit nicht eingeschränkt ist.

4.8 Nebenwirkungen

a) Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

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

b) Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen

Die folgende Tabelle führt Nebenwirkungen auf, die bei der Behandlung mit Fluoxetin bei Erwachsenen und Kindern und Jugendlichen beobachtet wurden. Einige dieser

Nebenwirkungen treten auch bei anderen SSRI auf.

Die nachfolgenden Häufigkeiten wurden anhand von klinischen Studien mit Erwachsenen (n = 9297) und Spontanmeldungen berechnet. 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 $< 1/1.000$).

Siehe Tabelle auf Seite 5

c) Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Suizid/Suizidgedanken oder klinische Verschlechterung

Fälle von suizidalen Gedanken und 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

Absetzreaktionen treten bei einer Beendigung der Behandlung mit Fluoxetin häufig auf. Schwindelgefühl, Empfindungsstörungen (einschließlich Parästhesien), Schlafstörungen (einschließlich Schlaflosigkeit und intensiver Träume), Asthenie, Agitiertheit oder Angst, Übelkeit und/oder Erbrechen, Zittern und Kopfschmerzen sind die am häufigsten berichteten Reaktionen. Im Allgemeinen sind diese Symptome leicht bis mäßig schwer und gehen von selbst zurück, bei einigen Patienten können sie schwerwiegend sein und/oder länger bestehen bleiben (siehe Abschnitt 4.4). Es wird daher geraten, wenn eine Behandlung mit Fluoxetin nicht mehr erforderlich ist, die Dosis schrittweise zu reduzieren (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

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

Nebenwirkungen, die speziell in dieser Population oder mit einer unterschiedlichen Häufigkeit beobachtet wurden, sind anschließend beschrieben. Die Häufigkeit dieser Nebenwirkungen basiert auf Daten aus pädiatrischen klinischen Studien (n = 610). In klinischen Studien an Kindern wurden suizidales Verhalten (Suizidversuch und Suizidgedanken), Feindseligkeit (die berichteten Nebenwirkungen waren Wut, Reizbarkeit, Aggressivität, Agitiertheit, „Aktivierungs-Syndrom“), manische Reaktionen einschließlich Manie und Hypomanie (keine vorher gemeldeten Episoden bei diesen Patienten) und Epistaxis häufig berichtet und häufiger bei mit Antidepressiva behandelten Kindern und Jugendlichen beobachtet, als bei denen, die Placebo erhielten. Einzelfälle von Wachstumsverzögerung wurden während der klinischen Anwendung bei Kindern berichtet (siehe Abschnitt 5.1).

Fluoxetin-TEVA® 20 mg Hartkapseln

Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems			
			Thrombozytopenie Neutropenie Leukopenie
Erkrankungen des Immunsystems			
			Anaphylaktische Reaktion Serumkrankheit
Endokrine Erkrankungen			
			Inadäquate ADH-Sekretion
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen			
	Verminderter Appetit ¹		Hyponatriämie
Psychiatrische Erkrankungen			
Schlaflosigkeit ²	Angst Nervosität Ruhelosigkeit Angespanntheit Verminderte Libido ³ Schlafstörung Anormale Träume ⁴	Depersonalisation Gehobene Stimmung Euphorische Stimmung Anormales Denken Anormaler Orgasmus ⁵ Zähneknirschen Suizidale Gedanken und suizidales Verhalten ⁶	Hypomanie Manie Halluzination Agitiertheit Panikattacken Verwirrtheit Stottern Aggression
Erkrankungen des Nervensystems			
Kopfschmerzen	Aufmerksamkeitsstörung Schwindel Geschmacksstörung Lethargie Somnolenz ⁷ Tremor	Psychomotorische Hyperaktivität Dyskinesie Ataxie Gleichgewichtsstörung Myoklonus Gedächtnisstörungen	Krampfanfälle Akathisie Buccoglossales Syndrom Serotonin-Syndrom
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 ⁸	Hypotonie	Vaskulitis Gefäßerweiterung
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums			
	Gähnen	Dyspnoe Epistaxis	Pharyngitis Pulmonale Ereignisse (entzündliche Prozesse unterschiedlicher Histopathologie und/oder Fibrose) ⁹
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts			
Diarrhoe Übelkeit	Erbrechen Dyspepsie Mundtrockenheit	Dysphagie Gastrointestinale Blutungen ¹⁰	Schmerzen in der Speiseröhre
Leber- und Gallenerkrankungen			
			Idiosynkratische Hepatitis
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes			
	Ausschlag ¹¹ Nesselsucht Juckreiz Hyperhidrose	Alopezie Erhöhte Neigung zu Hämatomen Kalter Schweiß	Angioödem Ekchymose Lichtüberempfindlichkeitsreaktion Purpura Erythema multiforme Stevens-Johnson-Syndrom Toxisch epidermale Nekrolyse (Lyell-Syndrom)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen			
	Arthralgie	Muskelzuckung	Myalgie

Fortsetzung auf Seite 6

Fluoxetin-TEVA® 20 mg Hartkapseln

TEVA

Fortsetzung Tabelle

Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten
Erkrankungen der Nieren und Harnwege			
	Häufiges Wasserlassen ¹²	Dysurie	Harnverhalt Störung beim Wasserlassen
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse			
	Gynäkologische Blutung ¹³ Erektile Dysfunktion Ejakulationsstörung ¹⁴	Sexuelle Dysfunktion	Galaktorrhoe Hyperprolaktinämie Priapismus
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort			
Müdigkeit ¹⁵	Gefühl der Nervosität Schüttelfrost	Unwohlsein Anormales Gefühl Kältegefühl Hitzegefühl	Schleimhautblutung
Untersuchungen			
	Gewichtsverlust		Transaminasen erhöht Gamma-Glutamyltransferase erhöht

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 Selbstverstümmelung, Selbstverstümmelungsabsichten, suizidale Verhaltensweisen, Suizidgedanken, Suizidversuch, morbide Gedanken, Selbstverstümmelungsverhalten. 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, Hämatochezie, 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, papulöser 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.

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 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

Fälle einer Überdosierung mit Fluoxetin allein haben in der Regel einen leichten Verlauf. Die Symptome einer Überdosierung sind Übelkeit, Erbrechen, Krampfanfälle, kardiovaskuläre Störungen, von asymptomatischen Arrhythmien (einschließlich Kno-

ten-Arrhythmien und ventrikulären Arrhythmien) oder EKG-Veränderungen, die auf eine QTc-Verlängerung hinweisen, bis hin zu Herzstillstand (einschließlich sehr seltener Fälle von Torsade de Pointes), Störungen der Lungenfunktion und zentralvenöse Symptome, von Erregung bis hin zu Koma. Todesfälle, die auf eine Überdosierung mit Fluoxetin allein zurückzuführen waren, wurden äußerst selten berichtet.

Behandlung

Empfohlen wird die Überwachung der Herzfunktion und der Vitalzeichen, zusammen mit allgemeinen symptomatischen und unterstützenden Maßnahmen. Ein spezifisches Antidot ist nicht bekannt.

Eine forcierte Diurese, Hämodialyse, Hämo-perfusion oder Austauschtransfusion haben wahrscheinlich keinen Nutzen. Die Gabe von Aktivkohle, auch in Verbindung mit Sorbitol, ist unter Umständen genauso wirksam oder wirksamer als das Herbeiführen von Erbrechen oder eine Magenspülung. Bei der Behandlung einer Überdosierung muss an die Möglichkeit der Einnahme mehrerer Arzneimittel gedacht werden. Patienten, die erhebliche Mengen trizyklischer Antidepressiva eingenommen haben und die gleichzeitig mit Fluoxetin behandelt werden oder kurz zuvor behandelt wurden, müssen möglicherweise über längere Zeit engmaschig überwacht werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Selektive Serotoninwiederaufnahme-Hemmer (SSRI)
ATC-Code: N06AB03

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

Episoden einer Major Depression

Fluoxetin wurde in klinischen Studien mit Patienten, die unter Episoden einer Major Depression litten, gegen Placebo und gegen Vergleichssubstanzen geprüft. Fluoxetin erwies sich als signifikant wirksamer als Placebo, mit Bezug auf die Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D). In diesen Studien führte Fluoxetin im Vergleich zu Placebo zu signifikant höheren Ansprechraten (definiert als Abnahme des HAM-D-Scores um 50 %) und Remissionsraten.

Dosiswirkungsbeziehung:

In den Studien mit festgelegter Dosis bei Patienten mit Episoden einer Major Depression ist die Kurve für die Dosiswirkungsbeziehung flach und ergibt keinen Hinweis auf

Fluoxetin-TEVA® 20 mg Hartkapseln

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 Kurzzeitstudien (unter 24 Wochen) war Fluoxetin signifikant wirksamer als Placebo. Eine therapeutische Wirkung wurde bei einer Dosierung von 20 mg/Tag beobachtet, jedoch führten höhere Dosen (40 oder 60 mg/Tag) zu einer größeren Ansprechrate. In Langzeitstudien (drei Verlängerungen von Kurzzeitstudien und eine Studie zur Rückfallprävention) konnte die Wirksamkeit nicht nachgewiesen werden.

Bulimie

In Kurzzeitstudien (unter 16 Wochen) mit ambulant behandelten Patienten, die die DSM-III-R-Kriterien für eine Bulimie erfüllten, war Fluoxetin in einer Dosierung von 60 mg/Tag signifikant wirksamer als Placebo zur Reduzierung von Essattacken und selbstinduziertem Erbrechen. Es sind jedoch noch keine Schlussfolgerungen hinsichtlich der Langzeitwirksamkeit möglich.

Es wurden zwei placebokontrollierte Studien mit Patientinnen durchgeführt, die die diagnostischen Kriterien einer prämenstruellen dysphorischen Störung (PMDD) nach DSM-IV erfüllten. In die Studie aufgenommen wurden Patientinnen mit Symptomen, die so schwerwiegend waren, dass sie soziale und berufliche Funktion sowie zwischenmenschliche Beziehungen beeinträchtigten. Ausgeschlossen wurden Patientinnen, die orale Kontrazeptiva einnahmen. In der ersten Studie mit einer durchgehenden Dosierung von 20 mg Fluoxetin täglich während 6 Zyklen wurde eine Verbesserung hinsichtlich des primären Wirksamkeitsparameters (Reizbarkeit, Angst und Dysphorie) beobachtet. In der zweiten Studie mit einer Dosierung nur während der lutealen Phase (14 Tage lang 20 mg täglich) während 3 Zyklen wurde ebenfalls eine Verbesserung hinsichtlich des primären Wirksamkeitsparameters (DRSP-Score, Daily Record of Severity of Problems) beobachtet. Jedoch können aus diesen Studien keine eindeutigen Schlussfolgerungen hinsichtlich der Wirksamkeit und Behandlungsdauer gezogen werden.

Episoden einer Major Depression (Kinder und Jugendliche)

Es wurden placebokontrollierte klinische Studien mit Kindern und Jugendlichen ab 8 Jahren durchgeführt. In zwei Kurzzeit-Pivotalstudien war Fluoxetin in einer Dosierung von 20 mg signifikant wirksamer als Placebo, gemessen als Abnahme des Gesamtscores 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 Kinder- und Jugendlichenspsychiatern den Kriterien einer mittelgradigen bis schweren Major Depression (nach DSM-III oder DSM-IV). Die Wirksamkeit in den Fluoxetinstudien ist möglicherweise vom Einschluss einer ausgewählten Patientenpopulation abhängig (Patienten ohne spontane Besserung innerhalb von 3–5 Wochen und trotz beträchtlicher Auf-

merksamkeit mit weiterbestehender Depression). Es liegen nur begrenzte Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit über 9 Wochen hinaus vor. Im Allgemeinen wies Fluoxetin eine nur mäßige Wirksamkeit auf. Die Ansprechraten (der primäre Endpunkt, definiert als Abnahme des CDRS-R-Scores um 30 %) zeigten in einer der beiden Pivotalstudien 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 absolute durchschnittliche Veränderung der CDRS-R-Scores 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 Abschnitte 4.4 und 4.8

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

In einer retrospektiven 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 die Nahrungsaufnahme nicht beeinträchtigt.

Verteilung

Fluoxetin wird überwiegend (zu circa 95 %) an Plasmaproteine gebunden und zeigt ein hohes Verteilungsvolumen (V_d : 20–40 l/kg). Die Plasmakonzentrationen erreichen nach der Einnahme über mehrere Wochen einen Steady state. Die Steady-state-Plasmakonzentrationen nach längerer Einnahme sind mit denen nach 4 bis 5 Wochen vergleichbar.

Biotransformation

Fluoxetin hat ein nicht-lineares pharmakokinetisches Profil mit einem First-pass-Effekt in der Leber. Die Plasmaspitzenkonzentrationen werden im Allgemeinen 6 bis 8 Stunden nach Einnahme erreicht. Fluoxetin wird weitgehend durch das polymorphe Enzym CYP 2D6 metabolisiert. Fluoxetin wird primär in der Leber durch Demethylierung zum aktiven Metaboliten Norfluoxetin (Demethylfluoxetin) metabolisiert.

Elimination

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

Risikogruppen

Ältere Patienten

Die kinetischen Parameter sind bei gesunden älteren Patienten im Vergleich zu jüngeren Patienten nicht verändert.

Kinder und Jugendliche

Die mittlere Fluoxetinkonzentration ist bei Kindern etwa zweimal höher als bei Jugendlichen, die mittlere Norfluoxetinkonzentration 1,5-mal höher. Die Steady-state-Plasmakonzentrationen hängen vom Körpergewicht ab und sind bei Kindern mit niedrigerem Körpergewicht höher (siehe Abschnitt 4.2). Wie bei Erwachsenen kumulieren Fluoxetin und Norfluoxetin nach mehrfacher Einnahme stark. Steady-state-Konzentration wurden bei täglicher Einnahme nach 3 bis 4 Wochen erreicht.

Leberinsuffizienz

Bei Leberinsuffizienz (Alkoholzirrhose) sind die Halbwertszeiten von Fluoxetin und Norfluoxetin auf 7 bzw. 12 Tage verlängert. Daher sollte hier eine niedrigere Dosis oder ein längeres Dosierungsintervall in Erwägung gezogen werden.

Niereninsuffizienz

Nach Einmalgabe von Fluoxetin bei Patienten mit leichter, mittelschwerer oder vollständiger (Anurie) Niereninsuffizienz waren die kinetischen Parameter im Vergleich zu gesunden Probanden nicht verändert. Allerdings kann es nach wiederholter Einnahme zu einem Anstieg der Steady-state-Plasmakonzentrationen kommen.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Aus In-vitro- oder tierexperimentellen Studien gibt es keine Hinweise auf eine Karzinogenität oder Mutagenität.

In einer toxikologischen Studie an jungen CD-Ratten führte die Gabe von 30 mg Fluoxetinhydrochlorid/kg Körpergewicht/Tag von Tag 21 bis Tag 90 nach der Geburt zu irreversibler Degeneration von Testikeldrüse 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/Tag erhielten, hatten außerdem eine im Vergleich zur Kontrollgruppe verringerte Femurlänge, 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 an jungen Mäusen zeigte, dass eine Hemmung des Serotonintransports die Knochenbildung beeinträchtigt. Dieser Befund scheint durch klinische Befunde ge-

Fluoxetin-TEVA® 20 mg Hartkapseln

TEVA

stützt zu werden. Die Reversibilität dieser Wirkung ist nicht bekannt.

Eine andere Studie an jungen Mäusen, die von Tag 4 bis Tag 21 nach der Geburt behandelt wurden, ergab, 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:

Hochdisperses Siliciumdioxid

Vorverkleisterte Stärke

Simethicon-alpha-Hydro-omega-octadecyloxypoly(oxyethylen)-5-(2E,4E)-Hexa-2,4-diensäure-Wasser

Kapselhülle:

Indigocarmin (E 132)

Titandioxid (E 171)

Gelatine

Drucktinte:

Schellack

Eisen(II,III)-oxid (E 172)

Propylenglycol

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern.

In der Originalverpackung aufbewahren um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Fluoxetin-TEVA® 20 mg Hartkapseln sind in transparenten PVC/PVdC/Al-Blisterverpackungen oder weiß-opaken PVC/PVdC/Al-Blisterverpackungen abgepackt und in folgenden Packungsgrößen erhältlich: 20, 50 und 100 Hartkapseln

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

TEVA GmbH
Graf-Arco-Str. 3
89079 Ulm

8. ZULASSUNGSNUMMER

46531.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
13. Dezember 1999

Datum der Verlängerung der Zulassung:
20. Juli 2011

10. STAND DER INFORMATION

Juli 2015

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt