

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

*Fluoxetin dura 20 mg, Hartkapseln*

**2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

Eine Kapsel enthält 20 mg Fluoxetin als Fluoxetinhydrochlorid.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Eine Kapsel enthält 139,64 mg Lactose.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

**3. DARREICHUNGSFORM**

Hartkapsel

Hartgelatinekapsel mit opakem, hellgrünem Unterteil und opakem, violetterem Oberteil; Aufdruck „FL20“ auf dem Unterteil und „α“ auf dem Oberteil mit schwarzer Tinte.

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

Erwachsene:

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

Kinder und Jugendliche, 8 Jahre alt und älter: Mittelgradige bis schwere Episoden einer Major Depression, wenn die Depression nach 4 - 6 Sitzungen nicht auf eine psychologische Behandlung anspricht. Ein antidepressives Arzneimittel sollte einem Kind oder jungen Menschen mit mittelgradiger bis schwerer Depression nur in Verbindung mit einer gleichzeitigen psychologischen Behandlung gegeben werden.

**4.2 Dosierung und Art der Anwendung****Dosierung**

Episoden einer Major Depression:

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

Dosisanpassungen sollten sorgfältig individuell für den einzelnen Patienten erfolgen, 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 zunimmt, kann die Dosis bei einigen Patienten, die nach zwei Wochen ungenügend auf 20 mg ansprechen, schrittweise bis auf höchstens 60 mg erhöht werden.

Wenn es innerhalb von 10 Wochen nicht zu einer Besserung kommt, muss die Behandlung mit Fluoxetin überdacht werden. Wenn der Patient gut auf die Behandlung angesprochen hat, kann die Behandlung mit einer individuell angepassten Dosis fortgesetzt werden. Es gibt keine systematischen Studien zu der Frage, wie lange die Behandlung mit Fluoxetin fortgesetzt werden sollte. Da es sich bei der Zwangsstörung um eine chronische Erkrankung handelt, ist es vernünftig bei Patienten, die auf die Behandlung angesprochen haben, die Behandlung über 10 Wochen hinaus fortzusetzen. Die Dosis sollte sorgfältig für den einzelnen Patienten angepasst werden, damit der Patient die niedrigste wirksame Dosis erhält. Die Notwendigkeit der Behandlung sollte von Zeit zu Zeit überprüft werden. Einige Kliniker empfehlen eine begleitende Verhaltenstherapie bei Patienten, die gut auf die Pharmakotherapie angesprochen haben.

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

Bulimia nervosa:

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

Alle Anwendungsgebiete:

Erwachsene:

Die empfohlene Dosis kann erhöht oder gesenkt werden. Dosierungen über 80 mg/Tag wurden nicht systematisch untersucht.

Fluoxetin kann als Einzeldosis oder auf mehrere Dosen verteilt zu oder zwischen den Mahlzeiten eingenommen werden.

Nach Absetzen der Behandlung lässt sich der Arzneimittelwirkstoff über Wochen im Körper nachweisen. Dies ist zu Beginn oder bei Absetzen einer Behandlung zu berücksichtigen.

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 Gewicht:

Bei Kindern mit niedrigerem Gewicht 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:

Dosissteigerungen sollten mit Vorsicht erfolgen; die tägliche Dosis sollte im Allgemeinen 40 mg nicht überschreiten. Die empfohlene Höchstdosis beträgt 60 mg/Tag.

Eine niedrigere Dosis oder ein längeres Dosierungsintervall (z. B. 20 mg jeden zweiten Tag) sollte bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion (siehe Abschnitt 5.2) und bei Patienten unter Begleitbehandlung mit Substanzen, die zu Wechselwirkungen mit Fluoxetin führen können (siehe Abschnitt 4.5) in Erwägung gezogen werden.

Absetzreaktionen bei Beendigung einer Behandlung mit Fluoxetin:

Ein plötzliches Absetzen der Behandlung 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 Absetzreaktionen zu verringern (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8). Falls nach einer Dosisverringering oder Absetzen des Arzneimittels stark beeinträchtigende Absetzerscheinungen auftreten, sollte erwogen werden, wieder die zuletzt eingenommene Dosis erneut einzunehmen, um diese dann nach Anweisung des Arztes in nunmehr kleineren Schritten zu reduzieren.

**Art der Anwendung**

Zum Einnehmen.

**4.3 Gegenanzeigen**

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

Monoaminoxidase (MAO)-Hemmer:

Bei Patienten unter Behandlung mit einem selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) in Kombination mit einem MAO-Hemmer wurden Fälle schwerwiegender und zum Teil tödlich verlaufender Reaktionen beschrieben. Dies gilt auch für Patienten, bei denen eine SSRI-Behandlung vor Kurzem abgesetzt und eine Behandlung mit einem MAO-Hemmer begonnen wurde. Die Behandlung mit Fluoxetin darf frühestens 2 Wochen nach der Beendigung einer Behandlung mit einem irreversiblen MAO-Hemmer und einen Tag nach der Behandlung mit einem reversiblen MAO-A-Hemmer begonnen werden.

Bei einigen Patienten traten Symptome auf, die dem Serotoninsyndrom (das dem malignen neuroleptischen Syndrom ähnelt und als solches diagnostiziert werden kann) ähnlich waren. 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 möglichen raschen Schwankungen der Vitalzeichen, Veränderungen des Geisteszustandes einschließlich Verwirrtheit, Reizbarkeit und extreme Agitiertheit, die sich zu Delirium und Koma steigern können.

Deshalb ist Fluoxetin kontraindiziert in Kombination mit irreversiblen nicht-selektiven MAO-Hemmern (z. B. Iproni-azid) (siehe Abschnitt 4.5). Zwischen dem Absetzen der Fluoxetinbehandlung und der Behandlung mit einem MAO-Hemmer sollten mindestens 5 Wochen liegen. Wenn Fluoxetin über lange Zeit und/oder in hoher Dosierung verordnet wurde, ist ein längerer Abstand zwischen den Behandlungen in Erwägung zu ziehen.

Fluoxetin ist kontraindiziert in Kombination mit Metoprolol, eingesetzt bei Herzbeschwerden (siehe Abschnitt 4.5).

**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 darf bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 8 bis 18 Jahren nur zur Behandlung von mittelgradigen bis schweren Episoden einer Major Depression und nicht bei anderen Indikationen angewendet werden. Sollte aufgrund klinischer Notwendigkeit dennoch die Entscheidung für eine Behandlung getroffen werden, ist der Patient im Hinblick auf das Auftreten suizidaler Symptome sorgfältig zu überwachen. Darüber hinaus gibt es nur begrenzte Langzeitdaten zur Unbedenklichkeit bei Kindern und Jugendlichen in Bezug auf Wachstum, sexuelle Entwicklung sowie kognitive und emotionale Entwicklungen und Verhaltensentwicklungen (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.

Hautausschlag und allergische Reaktionen:

Hautausschläge, anaphylaktoide und zum Teil schwerwiegende, progrediente systemische Ereignisse (mit Beteiligung der Haut, Nieren, Leber und Lunge) wurden dokumentiert. Bei Auftreten von Hautausschlägen oder anderen allergischen Reaktionen, für die sich keine andere Ursache finden lässt, muss Fluoxetin abgesetzt werden.

Krampfanfälle:

Unter der Behandlung mit Antidepressiva kann es zu Krampfanfällen kommen. Wie bei anderen Antidepressiva, sollte

die Behandlung mit Fluoxetin deshalb bei Patienten mit Krampfanfällen in der Krankengeschichte vorsichtig eingeleitet werden. Die Behandlung muss bei Patienten, die Krampfanfälle entwickeln oder bei denen die Häufigkeit von Krampfanfällen ansteigt, abgesetzt werden. Die Behandlung mit Fluoxetin sollte bei Patienten mit instabilen Anfallsleiden/Epilepsie vermieden und bei Patienten mit gut eingestellter Epilepsie sorgfältig überwacht werden (siehe Abschnitt 4.5).

Elektrokonvulsionstherapie (EKT):

Es gibt vereinzelte Berichte über anhaltende Krampfanfälle bei Patienten, die mit Fluoxetin behandelt wurden und eine EKT erhielten. Daher ist in diesen Fällen Vorsicht angeraten.

Manische Episoden:

Antidepressiva sind bei Patienten mit manischen/ hypomanischen Episoden in der Krankengeschichte mit Vorsicht anzuwenden. Wie alle anderen Antidepressiva, muss Fluoxetin bei Eintritt in eine manische Phase abgesetzt werden.

Leber-/Nierenfunktion:

Fluoxetin wird weitgehend in der Leber verstoffwechselt und über die Nieren ausgeschieden. Bei Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen wird eine niedrigere Dosis, z. B. Einnahme an jedem zweiten Tag, empfohlen. Unter Behandlung mit 20 mg Fluoxetin pro Tag über 2 Monate fanden sich bei Dialysepatienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion (GFR < 10 ml/min) im Vergleich zu Kontrollpersonen mit normaler Nierenfunktion keine Unterschiede im Hinblick auf die Plasmaspiegel von Fluoxetin oder Norfluoxetin.

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).

Herzkrankheiten:

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 und 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:

Unter Behandlung mit Fluoxetin kann es zu einem Gewichtsverlust kommen, der jedoch in der Regel proportional zum Gewicht des Patienten zu Beginn der Behandlung ist.

#### Diabetes:

Bei Patienten mit Diabetes kann die Behandlung mit einem SSRI zu Veränderungen der Blutzuckereinstellung führen. Während der Behandlung mit Fluoxetin wurden Hypoglykämien und nach Absetzen der Behandlung mit Fluoxetin Hyperglykämien beobachtet. Die Dosierung von Insulin und/oder oralen blutzucker-senkenden Substanzen muss unter Umständen 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 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 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 Serotonin-Wiederaufnahmehemmer:

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 Reak-

tionen. 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 Abschnitt 4.2, Absetzreaktionen bei Beendigung der Behandlung mit Fluoxetin)

#### Hämorrhagie:

Unter Behandlung mit SSRI wurde über abnorme Hautblutungen wie Ekchymosen und Purpura berichtet. Ekchymosen wurden unter Behandlung mit Fluoxetin gelegentlich dokumentiert. Weitere Manifestationen einer Blutungsstörung (z. B. gynäkologische Hämorrhagien, gastrointestinale Blutungen und andere Haut- oder Schleimhautblutungen) wurden selten beobachtet. Vorsicht ist bei Patienten unter Behandlung mit SSRI geboten, insbesondere bei gleichzeitiger Behandlung mit oralen Antikoagulantien, Arzneimitteln, die die Thrombozytenfunktion beeinflussen (z. B. atypische Antipsychotika wie Clozapin, Phenothiazine, die meisten trizyklischen Antidepressiva, Acetylsalicylsäure, NSAID) oder anderen Arzneimitteln, die das Blutungsrisiko erhöhen können und bei Patienten mit Blutungsstörungen in der Krankengeschichte (siehe Abschnitt 4.5).

#### Mydriasis:

Im Zusammenhang mit Fluoxetin wurde über Mydriasis berichtet. Daher sollte Fluoxetin bei Patienten mit einem erhöhten Augeninnendruck oder dem Risiko eines akuten Engwinkelglaukoms mit Vorsicht verschrieben werden.

#### Dieses Arzneimittel enthält Lactose:

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

#### Serotoninsyndrom oder Ereignisse ähnlich dem malignen neuroleptischen Syndrom:

Selten wurde in Verbindung mit Fluoxetin über die Entwicklung eines Serotoninsyndroms oder über Ereignisse, die dem malignen neuroleptischen Syndrom ähnlich waren, berichtet, insbesondere bei gleichzeitiger Gabe anderer sero-

tonerger Arzneimittel (unter anderem L-Tryptophan) und/oder Neuroleptika (siehe Abschnitt 4.5). Da diese Syndrome zu potenziell lebensbedrohlichen Zuständen führen können, muss die Behandlung mit Fluoxetin bei Auftreten solcher Ereignisse (gekennzeichnet durch ein Symptomcluster aus Hyperthermie, Rigidity, Myoklonus, Instabilität des vegetativen Nervensystems mit möglichen raschen Schwankungen der Vitalzeichen, Veränderungen des Geisteszustandes einschließlich Verwirrtheit, Reizbarkeit, extreme Agitiertheit, die sich zu Delirium und Koma steigern kann) abgesetzt und eine unterstützende symptomatische Behandlung eingeleitet werden.

Irreversible nicht-selektive Monoaminoxidase (MAO)-Hemmer (z. B. Iproniazid):  
Bei Patienten unter Behandlung mit einem selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) in Kombination mit einem irreversiblen nicht-selektiven MAO-Hemmer wurden Fälle schwerwiegender und zum Teil tödlich verlaufender Reaktionen beschrieben.

Bei einigen Patienten traten Symptome auf, die dem Serotoninsyndrom (das dem malignen neuroleptischen Syndrom ähnelt und als solches diagnostiziert werden kann) ähnlich waren. Bei Auftreten dieser Symptome können Cyproheptadin oder Dantrolen von Nutzen sein. Zu den Symptomen einer Arzneimittelwechselwirkung mit MAO-Hemmern zählen: Hyperthermie, Rigidity, Myoklonus, Instabilität des vegetativen Nervensystems mit möglichen raschen Schwankungen der Vitalzeichen, Veränderungen des Geisteszustandes einschließlich Verwirrtheit, Reizbarkeit und extreme Agitiertheit, die sich zu Delirium und Koma steigern können.

Daher ist Fluoxetin in Kombination mit einem irreversiblen nicht-selektiven MAO-Hemmer kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Wegen der 2 Wochen anhaltenden Wirkung von irreversiblen nicht-selektiven MAO-Hemmern darf die Behandlung mit Fluoxetin frühestens 2 Wochen nach der Beendigung einer Behandlung mit diesen begonnen werden.

#### 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

##### Halbwertszeit:

Bei pharmakodynamischen und pharmakokinetischen 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).

#### Kontraindizierte Kombinationen

Irreversible nicht-selektive Monoaminoxidase (MAO)-Hemmer:  
(siehe Abschnitt 4.3).

##### Metoprolol eingesetzt bei Herzversagen:

Erhöhtes Nebenwirkungsrisiko, einschließlich exzessiver Bradykardie, weil die Verstoffwechslung von Metoprolol durch Fluoxetin inhibiert werden kann (siehe Abschnitt 4.3).

#### Nicht-empfohlene Kombinationen

##### Tamoxifen:

Eine pharmakokinetische Interaktion zwischen CYP2D6 Inhibitoren und Tamoxifen mit 65 - 75 %iger Reduktion der Plasmaspiegel von Endoxifen, einer der aktiveren Formen von Tamoxifen, wurde in der Literatur beschrieben. Eine reduzierte Wirksamkeit von Tamoxifen wurde bei gleichzeitiger Anwendung mit einigen SSRI Antidepressiva in einigen Studien berichtet. Da eine reduzierte Wirkung von Tamoxifen nicht ausgeschlossen werden kann, sollte eine gleichzeitige Anwendung mit starken CYP2D6 Inhibitoren (einschließlich Fluoxetin) wann immer möglich vermieden werden (siehe Abschnitt 4.4).

##### Alkohol:

Studien haben gezeigt, dass Fluoxetin weder den Blutalkoholspiegel erhöht, noch die Wirkung von Alkohol verstärkt. Bei Patienten unter Behandlung mit SSRI wird jedoch von gleichzeitigem Alkoholkonsum abgeraten.

##### MAO-A-Hemmer, einschließlich Moclobemid, Linezolid und Methylothioniumchlorid (Methylenblau):

Risiko eines Serotoninsyndroms, einschließlich Diarrhö, Tachykardie, Schwitzen, Tremor, Verwirrtheit oder Koma. Wenn die kombinierte Behandlung mit Fluoxetin und MAO-A-Hemmern nicht vermieden werden kann, sollte sie unter engmaschiger Überwachung stattfinden. Die Behandlung sollte mit der niedrigsten empfohlenen Dosis der jeweiligen Wirkstoffe initiiert werden (siehe Abschnitt 4.4). Die Behandlung mit Fluoxetin kann nach Absetzen eines reversiblen MAO-A-Hemmers (z. B. Moclobemid) direkt am folgenden Tag begonnen werden.

##### Mequitazin:

Fluoxetin hemmt die Verstoffwechslung von Mequitazin und kann so zu erhöhtem Nebenwirkungsrisiko durch Mequitazin (wie QT-Intervallverlängerung) führen.

#### Vorsicht ist bei folgenden Kombinationen geboten:

##### Phenytoin:

Bei der Kombination von Phenytoin mit Fluoxetin wurden Veränderungen der

Phenytoin-Serumspiegel beobachtet. In einigen Fällen kam es zu toxischen Manifestationen. Konservative Titrationsschemata für die Begleitbehandlung und eine Überwachung des klinischen Status des Patienten sind in Erwägung zu ziehen.

##### Serotonerge Arzneimittel (Lithium, Tramadol, Triptane, Tryptophan, Selegilin (MAO-B-Hemmer), Johanniskraut (Hypericum perforatum):

Es gibt Berichte über schwach ausgeprägte Serotinsyndrome, wenn SSRI zusammen mit anderen Arzneimitteln verabreicht werden, die serotonerge Wirkungen haben. Daher sollte die Kombination von Fluoxetin mit diesen Arzneimitteln nur unter Vorsicht angewendet werden und die Patienten sollten engmaschiger und häufiger klinisch überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4).

Die Anwendung zusammen mit Triptanen birgt das zusätzliche Risiko von koronarer Vasokonstriktion und Hypertonie.

##### Verlängerung des QT-Intervalls:

Pharmakokinetische und pharmakodynamische Studien mit Fluoxetin in Kombination mit anderen Arzneimitteln, die das QT-Intervall verlängern, wurden nicht durchgeführt. Eine additive Wirkung von Fluoxetin und diesen Arzneimitteln kann nicht ausgeschlossen werden. Daher sollte die gleichzeitige Gabe von Fluoxetin mit Arzneimitteln, die das QT-Intervall verlängern, wie Antiarrhythmika der Klassen IA und III, Antipsychotika (z. B. Phenothiazinderivate, Pimozid, Haloperidol), trizyklische Antidepressiva, bestimmte antimikrobielle Arzneimittel (z. B. Sparfloxacin, Moxifloxacin, Erythromycin IV, Pentamidin), Antimalariamittel (insbesondere Halofantrin), bestimmte Antihistaminika (Astemizol, Mizolastin), nur unter Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitte 4.4, 4.8 und 4.9).

##### Arzneimittel, die die Hämostase beeinflussen (orale Antikoagulantien, unabhängig vom Wirkmechanismus, Thrombozytenaggregationshemmer, einschließlich Acetylsalicylsäure und andere NSAR):

Risiko verstärkter Blutungen. Klinische Überwachung und häufigere Bestimmung der INR bei oralen Antikoagulantien sollten durchgeführt werden. Eine Dosisreduktion während und nach der Behandlung mit Fluoxetin kann in Erwägung gezogen werden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8). Bei Patienten unter Behandlung mit Warfarin muss die Blutgerinnung zu Beginn oder nach der Behandlung mit Fluoxetin sorgfältig überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4, Hämorrhagie).

Cyproheptadin:

Es gibt Einzelberichte über eine verminderte antidepressive Wirkung von Fluoxetin bei gemeinsamer Gabe mit Cyproheptadin.

Arzneimittel, die Hyponatriämie auslösen:

Hyponatriämie ist eine Nebenwirkung von Fluoxetin. Die gleichzeitige Gabe von Arzneimitteln, die in Verbindung mit Hyponatriämie gebracht werden (z. B. Diuretika, Desmopressin, Carbamazepin und Oxcarbazepin) können zu einem erhöhten Nebenwirkungsrisiko führen (siehe Abschnitt 4.8).

Arzneimittel, die die Krampfschwelle verringern:

Krampfanfälle sind eine Nebenwirkung von Fluoxetin. Die gleichzeitige Gabe von Arzneimitteln, die die Krampfschwelle verringern könnten (z. B. trizyklische Antidepressiva, andere SSRI, Phenotiazine, Butyrophenone, Mefloquin, Chloroquin, Bupropion, Tramadol), könnte zu einem erhöhten Nebenwirkungsrisiko führen.

Andere durch CYP2D6 metabolisierte Arzneimittel:

Fluoxetin ist ein potenter Inhibitor des CYP2D6 Enzymes, daher kann die gleichzeitige Behandlung mit anderen Arzneimitteln, die durch dieses Enzym metabolisiert werden, zu Wechselwirkungen führen. Dies ist insbesondere bei solchen Arzneimitteln der Fall, die eine enge therapeutische Breite aufweisen (wie Flecaïnid, Propafenon und Nebivolol) oder bei denen eine Dosistitration erforderlich ist, aber auch bei Atomoxetin, Cabamazepin, trizyklischen Antidepressiva und Risperidon. Diese sollten mit der niedrigsten verfügbaren Dosis initiiert oder daran angepasst werden. Dies gilt auch, wenn Fluoxetin innerhalb der letzten fünf Wochen eingenommen worden ist.

**4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit****Schwangerschaft**

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

Daten aus epidemiologischen Studien deuten darauf hin, dass die Anwendung von Selektiven Serotonin-Wiederaufnah-

me-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 die folgenden Wirkungen bei Neugeborenen berichtet wurden: Reizbarkeit, 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**

Fluoxetin und sein Metabolit Norfluoxetin werden in die Muttermilch ausgeschieden. Bei gestillten Kindern wurden Nebenwirkungen beobachtet. Ist die Behandlung mit Fluoxetin notwendig, sollte ein Abstillen in Erwägung gezogen werden. Falls das Stillen fortgesetzt wird, sollte die niedrigste wirksame Fluoxetindosis verschrieben werden.

**Fertilität**

Tierexperimentelle Studien zeigten, dass Fluoxetin die Spermienqualität beeinträchtigen kann (siehe Abschnitt 5.3). Fallberichte in Zusammenhang mit einigen SSRIs haben gezeigt, dass die Wirkung auf die Spermienqualität beim Menschen reversibel ist. Ein Einfluss auf die Fertilität beim Menschen wurde bislang nicht beobachtet.

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

Fluoxetin hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

Obwohl Fluoxetin bei gesunden Probanden keinen Einfluss auf die psychomotorische Leistungsfähigkeit hatte, kann jedes psychoaktive Arzneimittel das Urteilsvermögen und andere Fähigkeiten beeinträchtigen. Die Patienten sollten angewiesen werden, erst dann Auto zu fahren oder gefährliche Maschinen zu

bedienen, wenn sie sicher sind, dass ihre Leistungsfähigkeit nicht eingeschränkt ist.

**4.8 Nebenwirkungen***a) Zusammenfassung des Nebenwirkungsprofils*

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 Tabelle auf Seite 6 + 7 führt Nebenwirkungen auf, die bei Fluoxetinbehandlung von Erwachsenen und Kindern und Jugendlichen beobachtet wurden. Einige dieser Nebenwirkungen treten auch bei anderen SSRIs auf.

Die folgenden Häufigkeiten wurden aus klinischen Studien an Erwachsenen (n = 9297) sowie Spontanberichten berechnet.

Geschätzte Häufigkeiten:

<i>Sehr häufig</i>	(≥ 1/10),
<i>Häufig</i>	(≥ 1/100 bis < 1/10),
<i>Gelegentlich</i>	(≥ 1/1.000 bis < 1/100),
<i>Selten</i>	(≥ 1/10.000 bis < 1/1.000),
<i>Sehr selten</i>	(< 1/10.000),
<i>Nicht bekannt</i>	(Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

*c) Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen*Suizidgedanken/suizidähnliche Gedanken 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 (TCA) behandelt wurden, ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von Knochenbrüchen beobachtet. Der Mechanismus, der zu diesem Risiko führt, ist nicht bekannt.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen, Fortsetzung siehe Seite 7

Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>			
			Thrombozytopenie, Neutropenie, Leukopenie
<b>Erkrankungen des Immunsystems</b>			
			Anaphylaktische Reaktion, Serumkrankheit
<b>Endokrine Erkrankungen</b>			
			Inadäquate ADH Sekretion
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>			
	Verminderter Appetit <sup>1</sup>		Hyponatriämie
<b>Psychiatrische Erkrankungen</b>			
Schlaflosigkeit <sup>2</sup>	Angst, Nervosität, Ruhelosigkeit, Angespanntheit, Verminderte Libido <sup>3</sup> , Schlafstörung, abnorme Träume <sup>4</sup>	Depersonalisation, Gehobene Stimmung, Euphorische Stimmung, Denken anomal, Orgasmus anomal <sup>5</sup> , Zähneknirschen, suizidale Gedanken und suizidales Verhalten <sup>6</sup>	Hypomanie, Manie, Halluzination, Agitation, Panikattacken, Verwirrtheit, Dysphemie, Aggression
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>			
Kopfschmerz	Aufmerksamkeitsstörung, Schwindel, Dysgeusie, Lethargie, Somnolenz <sup>7</sup> , Tremor	Psychomotorische Hyperaktivität, Dyskinesie, Ataxie, Gleichgewichtsstörung, Myoklonus, Gedächtnisstörungen	Krampfanfälle, Akathisie, Buccoglossales Syndrom, Serotoninsyndrom
<b>Augenerkrankungen</b>			
	Verschwommenes Sehen	Mydriasis	
<b>Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths</b>			
		Tinnitus	
<b>Herzerkrankungen</b>			
	Palpitation		Ventrikuläre Arrhythmien einschließlich Torsades de pointes, Elektrokardiogramm QT verlängert
<b>Gefäßerkrankungen</b>			
	Flush <sup>8</sup>	Hypotonie	Vaskulitis, Gefäßerweiterung
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>			
	Gähnen	Dyspnoe, Epistaxis	Pharyngitis, pulmonale Ereignisse (entzündliche Prozesse unterschiedlicher Histopathologie und/oder Fibrose) <sup>9</sup>
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>			
Diarrhoe, Übelkeit	Erbrechen, Dyspepsie, Mundtrockenheit	Dysphagie, gastrointestinale Blutungen <sup>10</sup>	oesophageale Schmerzen
<b>Leber- und Gallenerkrankungen</b>			
			idiosynkratische Hepatitis
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>			
	Ausschlag <sup>11</sup> , Urtikaria, Pruritus, Hyperhidrose	Alopezie, erhöhte Neigung zu blauen Flecken, kalter Schweiß	Angioödem, Ekchymose, Lichtüberempfindlichkeitsreaktion, Purpura, Erythema multiforme, Stevens-Johnson-Syndrom, Toxische epidermale Nekrolyse (Lyell Syndrom)
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen</b>			
	Arthralgie	Muskelzuckung	Myalgie

Fluoxetin dura 201502 (0)

Februar 2015

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen, Fortsetzung der Tabelle von Seite 6

Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten
<b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>			
	Häufiges Wasserlassen <sup>12</sup>	Dysurie	Harnretention, Störungen bei der Entleerung der Harnblase
<b>Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse</b>			
	Gynäkologische Blutung <sup>13</sup> , Erektile Dysfunktion, Ejakulationsstörung <sup>14</sup>	Sexuelle Dysfunktion	Galaktorrhoe, Hyperprolaktinämie, Priapismus
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>			
Müdigkeit <sup>15</sup>	Gefühl der Zerrahrenheit, Schüttelfrost	Unwohlsein, Gefühl anomal, Kältegefühl, Hitzegefühl	Schleimhautblutung
<b>Untersuchungen</b>			
	Gewichtsverlust		Transaminasen erhöht, Gamma-glutamyltransferase erhöht

<sup>1</sup> Einschließlich Anorexie

<sup>2</sup> Einschließlich früh morgendliches Erwachen, Einschlafstörung, Durchschlafstörung

<sup>3</sup> Einschließlich Libidoverlust

<sup>4</sup> Einschließlich Alpträume

<sup>5</sup> Einschließlich Anorgasmie

<sup>6</sup> Einschließlich vollendetem Suizid, suizidaler Depression, absichtlicher Selbstverstümmelung, Selbstverstümmelungsabsichten, suizidalem Verhalten, Suizidgedanken, Selbstmordversuch, morbiden Gedanken, autoaggressivem Verhalten. Diese Symptome können auch auf der zugrunde liegenden Erkrankung basieren.

<sup>7</sup> Einschließlich Hypersomnie, Sedierung

<sup>8</sup> Einschließlich Hitzewallung

<sup>9</sup> Einschließlich Atelektase, interstitieller Lungenerkrankung, Pneumonitis

<sup>10</sup> Umfasst am häufigsten Zahnfleischbluten, Hämatemesis, Hämatochezie, Rektalblutungen, hämorrhagische Diarrhö, hämorrhagische Meläna und blutendes Magengeschwür.

<sup>11</sup> Einschließlich Erythem, schuppender Ausschlag, Schweißbläschen, Ausschlag, erythematöser Ausschlag, folliculärer Ausschlag, generalisierter Ausschlag, makulärer Ausschlag, makulopapulöser Ausschlag, masernähnlicher Ausschlag, papulärer Ausschlag, juckender Ausschlag, vesikulärer Ausschlag, erythematöser Nabelausschlag

<sup>12</sup> Einschließlich Pollakisurie

<sup>13</sup> Einschließlich Zervixblutung, uterine Dysfunktion, Uterusblutung, genitale Blutung, Menometrorrhagie, Menorrhagie, Metrorrhagie, Polymenorrhoe, postmenopausale Blutung, uterine Hämorrhagie, vaginale Blutung

<sup>14</sup> Einschließlich ausbleibende Ejakulation, Ejakulationsstörung, vorzeitige Ejakulation, verzögerte Ejakulation, retrograde Ejakulation

<sup>15</sup> Einschließlich Asthenie

**Absetzreaktionen bei Beendigung einer Behandlung mit Fluoxetin:**

Absetzreaktionen treten bei einer Beendigung der Behandlung häufig auf. Schwindelgefühl, Empfindungsstörungen (einschließlich Parästhesien), Schlafstörungen (einschließlich Schlaflosigkeit und Alpträumen), Schwäche, Erregtheit oder Angst, Übelkeit und/oder Erbrechen, Zittern und Kopfschmerzen sind die am häufigsten berichteten Reaktionen. Im Allgemeinen sind diese Symptome leicht bis mäßig schwer und gehen von selbst zurück, bei einigen Patienten können sie jedoch schwerwiegend sein und/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 anderen Häufigkeit beobachtet wurden sind anschließend beschrieben. Die Häufigkeit basiert auf klinischen Studien mit pädiatrischen Patienten (n = 610).

In klinischen Studien an Kindern wurden suizidales Verhalten (Suizidversuch und Suizidgedanken), Feindseligkeit (berichtet wurden: Ärger, Reizbarkeit, Aggressivität, Agitiertheit, Aktivierungssyndrom), manische Reaktionen, einschließlich Manie und Hypomanie (diese Episoden traten vorher nicht bei diesen Patienten auf) und Epistaxis häufiger bei mit Antidepressiva behandelten Kindern und Jugendlichen beobachtet, als bei denen, die Placebo erhielten.

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

In klinischen Studien an Kindern war die Behandlung mit Fluoxetin mit einer Ab-

nahme der Konzentration der alkalischen Phosphatase verbunden.

Einzelfälle von Nebenwirkungen, die möglicherweise auf eine verzögerte sexuelle Entwicklung oder Störung der Sexualfunktion hinweisen, wurden während der klinischen Anwendung bei Kindern und Jugendlichen berichtet (siehe Abschnitt 5.3).

**Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen**

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem **Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de** anzuzeigen.

#### 4.9 Überdosierung

##### Symptome

Fälle einer Überdosierung mit Fluoxetin allein haben in der Regel einen leichten Verlauf. Die Symptome einer Überdosierung sind Übelkeit, Erbrechen, Krampfanfälle, kardiovaskuläre Dysfunktion von asymptomatischen Arrhythmien (einschließlich Knotenrhythmus und ventrikulären Arrhythmien) oder EKG-Veränderungen, die auf eine QTc-Verlängerung hinweisen, bis hin zu Herzstillstand (einschließlich sehr seltener Fälle von Torsade de Pointes), pulmonale Dysfunktion und Zeichen eines veränderten zentralnervösen Zustands von Erregung bis hin zu Koma. Todesfälle, die auf eine Überdosierung mit Fluoxetin allein zurückzuführen waren, wurden äußerst selten dokumentiert.

##### Behandlung

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

Forcierte Diurese, Dialyse, Hämooperation und Austauschtransfusion sind wahrscheinlich nicht wirksam. Die Gabe von Aktivkohle, auch in Verbindung mit Sorbitol, ist unter Umständen genauso wirksam oder wirksamer als provoziertes Erbrechen oder Magenspülung. Bei der Behandlung einer Überdosierung ist die Möglichkeit zu berücksichtigen, dass mehrere Arzneimittel eingenommen wurden. Patienten, die erhebliche Mengen eines trizyklischen Antidepressivums eingenommen haben und gleichzeitig mit Fluoxetin behandelt werden oder vor kurzem behandelt wurden, müssen möglicherweise über längere Zeit engmaschig überwacht werden.

#### 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

##### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antidepressivum, selektiver Serotoninwiederaufnahmehemmer (SSRI)  
ATC-Code: N06AB03

Fluoxetin ist ein selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer. Dies stellt wahrscheinlich den Wirkmechanismus dar. Fluoxetin hat praktisch keine Affinität zu anderen Rezeptoren, wie z. B.  $\alpha_1$ -,  $\alpha_2$ - und  $\beta$ -Adrenorezeptoren, Serotonin-, Dopamin-, Histamin-1-, Muscarin- oder GABA-Rezeptoren.

##### Episoden einer Major Depression:

Fluoxetin wurde in klinischen Studien bei Patienten mit Episoden einer Major Depression gegen Placebo und gegen Vergleichssubstanzen getestet. Fluoxe-

tin erwies sich als signifikant wirksamer gegenüber Placebo gemessen mit Hilfe der Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D). In diesen Studien führte Fluoxetin im Vergleich zu Placebo zu einer signifikant höheren Responderate (definiert als Reduktion des HAM-D-Score um 50 %) und Remissionsrate.

##### Dosiswirkungsbeziehung:

In den Studien mit festgelegter Dosis bei Patienten mit Episoden einer Major Depression ist die Kurve für die Dosiswirkungsbeziehung 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 Kurzzeitstudien (unter 24 Wochen) war Fluoxetin signifikant wirksamer als Placebo. Eine therapeutische Wirkung wurde bei einer Dosierung von 20 mg/Tag beobachtet. Höhere Dosen (40 oder 60 mg/Tag) führten jedoch zu einer höheren Responderate. In Langzeitstudien (die Verlängerungsphase von drei Kurzzeitstudien und eine Studie zur Prävention von Rückfällen) konnte die Wirksamkeit nicht nachgewiesen werden.

##### Bulimia nervosa:

In Kurzzeitstudien (unter 16 Wochen) mit ambulant behandelten Patienten, die die DSM-III-R-Kriterien für die Bulimia nervosa erfüllten, war Fluoxetin in einer Dosierung von 60 mg/Tag hinsichtlich der Reduktion von Essattacken und selbst-induziertem Erbrechen signifikant wirksamer als Placebo. Im Hinblick auf die Langzeitwirksamkeit sind jedoch noch keine Schlussfolgerungen möglich.

Zwei placebokontrollierte Studien wurden 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 die soziale und berufliche Funktion sowie die Beziehung zu anderen Menschen ausreichend stark einschränkten. Patientinnen, die orale Kontrazeptiva einnahmen, durften nicht an der Studie teilnehmen. In der ersten Studie mit kontinuierlicher Einnahme von 20 mg Fluoxetin täglich über 6 Zyklen wurde eine Verbesserung hinsichtlich des primären Wirksamkeitsparameters (Reizbarkeit, Angstgefühle und Dysphorie) beobachtet. In der zweiten Studie mit intermittierender Dosierung während der Lutealphase (20 mg täglich über 14 Tage) über 3 Zyklen wurde ebenfalls eine Verbesserung hinsichtlich des primären Wirksamkeitskriteriums (Score

der täglich dokumentierten Schwere der Beschwerden) beobachtet. Eindeutige Schlussfolgerungen in Bezug auf Wirksamkeit und Behandlungsdauer 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 ( $p < 0,001$ ).

##### Auswirkungen auf das Wachstum (Kinder und Jugendliche), 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 un-behandelten Kontrollgruppe (0,0 cm,  $p = 0,9673$ ).

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

### Resorption

Fluoxetin wird nach oraler Gabe gut aus dem Magen-Darm-Trakt resorbiert. Die Bioverfügbarkeit wird durch Nahrungsaufnahme nicht beeinflusst.

### Verteilung

Fluoxetin wird überwiegend (zu ca. 95 %) an Plasmaprotein gebunden und zeigt ein großes Verteilungsvolumen (20 - 40 l/kg). Die Steady-state-Plasmakonzentrationen werden nach mehreren Wochen erreicht. Die Steady-state-Konzentrationen nach Langzeitgabe sind mit denen nach 4 bis 5 Wochen vergleichbar.

### Biotransformation

Fluoxetin hat ein nicht-lineares pharmakokinetisches Profil mit hepatischem First-pass Effekt. Maximale Plasmakonzentrationen werden im Allgemeinen nach 6 bis 8 Stunden erreicht. Fluoxetin unterliegt einer ausgedehnten Metabolisierung über das polymorphe Enzym CYP2D6. Fluoxetin wird primär in der Leber durch Demethylierung zum aktiven Metaboliten Norfluoxetin (Demethylfluoxetin) metabolisiert.

### Elimination

Die Eliminationshalbwertszeit beträgt 4 bis 6 Tage für Fluoxetin und 4 bis 16 Tage für Norfluoxetin. Diese langen Halbwertszeiten sind verantwortlich dafür, dass die Substanz 5 - 6 Wochen nach Absetzen der Behandlung noch im Körper zu finden ist. Die Exkretion findet hauptsächlich (etwa 60 %) über die Nieren statt. Fluoxetin geht 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 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.

#### Patienten mit Leberinsuffizienz:

Bei Leberinsuffizienz (Alkoholzirrhose) verlängert sich die mittlere Halbwertszeit von Fluoxetin und Norfluoxetin auf 7 bzw. 12 Tage. Eine niedrigere Dosis oder ein längeres Dosierungsintervall sollte in Erwägung gezogen werden.

#### Patienten mit Niereninsuffizienz:

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

## 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

*In-vitro*- und tierexperimentelle Studien zeigten keinen Hinweis auf Karzinogenität oder Mutagenität.

#### Studien an jungen Tieren

In einer toxikologischen Studie mit jungen CD Ratten führte die Gabe von 30 mg Fluoxetinhydrochlorid pro kg Körpergewicht und Tag von Tag 21 bis Tag 90 nach der Geburt zu irreversibler Degeneration von Testikelgewebe und Nekrose, Vakuolenbildung im Nebenhodenepithel, Unreife und Inaktivität der weiblichen Geschlechtsorgane und verminderter Fertilität. Bei männlichen (10 und 30 mg/kg/Tag) und weiblichen (30 mg/kg/Tag) Tieren kam es zu einer Verzögerung der Geschlechtsreife. Die Bedeutung dieser Befunde für die Anwendung beim Menschen ist nicht bekannt. Ratten, die 30 mg/kg/Tag erhielten, hatten außerdem eine im Vergleich zur Kontrollgruppe verringerte Länge des Femur, Skelettmuskeldegeneration, Nekrose und Regeneration. Bei Tieren, die 10 mg/kg/Tag erhielten, betrug 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, betrug 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 Verhal-

ten 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:

Lactose  
Maisstärke  
Hochdisperses Siliciumdioxid  
Talkum  
Magnesiumstearat (Ph. Eur.)

#### Kapselhülle

Gelatine  
Natriumdodecylsulfat  
Hochdisperses Siliciumdioxid  
Brillantblau (E133)  
Chinolingelb (E104)  
Titandioxid (E171)  
Indigocarmin (E132)  
Erythrosin (E127)

#### Drucktinte

Schellack  
Ammoniumhydroxid  
Propylenglycol  
Eisen(II,III)-oxid (E172)

### 6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

4 Jahre

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/PVDC/Al-Bliesterpackungen mit 20, 50 und 100 Hartkapseln

### 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen

## 7. INHABER DER ZULASSUNG

Mylan dura GmbH  
Postfach 10 06 35  
64206 Darmstadt

Telefon: (0 61 51) 95 12 - 0  
Telefax: (0 61 51) 95 12 - 4 71

E-Mail: [info@mylan-dura.de](mailto:info@mylan-dura.de)  
[www.mylan-dura.de](http://www.mylan-dura.de)

24-Std.-Telefondienst für Notfälle:  
0 61 31-1 92 40 (Giftnotrufzentrale Mainz)

## 8. ZULASSUNGSNUMMER

40192.00.00

## 9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

19.05.1998 / 27.11.2006

## 10. STAND DER INFORMATION

Februar 2015

## 11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig