

# ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Fluoxetin 1A Pharma 20 mg - Kapseln

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Kapsel enthält 22,4 mg Fluoxetinhydrochlorid, entsprechend 20 mg Fluoxetin.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Hellgrüne Hartkapseln.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

#### Erwachsene:

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

#### Kinder und Jugendliche, 8 Jahre alt und älter:

Mittelgradige bis schwere Episoden einer Major Depression, wenn die Depression nach 4 – 6 Sitzungen nicht auf eine psychologische Behandlung anspricht. Ein antidepressives Arzneimittel darf 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

Die Tagesdosis von 20 mg ist einmal täglich, am besten morgens, einzunehmen. Dosierungen über 20 mg pro Tag sind auf Einzelgaben (z. B. morgens und abends) aufzuteilen.

Die antidepressive Wirkung tritt allmählich ein (ca. 2 – 4 Wochen) und lässt sich nicht durch schnelle Dosissteigerungen herbeiführen.

Bis jetzt liegen in Einzelfällen Erfahrungen mit der Anwendung von Fluoxetin bis zu einer Dauer von 6 Jahren vor.

#### **Episoden einer Major Depression**

##### Erwachsene und ältere Patienten:

Die empfohlene Dosierung beträgt 20 mg Fluoxetin pro Tag.

Die Dosis ist innerhalb von 3 bis 4 Wochen nach Behandlungsbeginn und danach, wenn es klinisch angezeigt ist, zu überprüfen und, falls erforderlich, anzupassen. Obwohl bei höheren Dosen die Möglichkeit von unerwünschten Wirkungen zunimmt, kann die Dosis bei einigen

Patienten, die unzureichend auf 20 mg ansprechen, schrittweise bis auf höchstens 60 mg erhöht werden (siehe Abschnitt 5.1).

Die Dosis muss sorgfältig für den einzelnen Patienten angepasst werden, damit der Patient die niedrigste wirksame Dosis erhält.

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

### **Zwangsstörung**

#### Erwachsene und ältere Patienten:

Die empfohlene Dosis beträgt 20 mg Fluoxetin pro Tag.

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

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

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

### **Bulimie**

#### Erwachsene und ältere Patienten:

Die empfohlene Dosis beträgt 60 mg Fluoxetin pro Tag. Langzeitwirksamkeit (über 3 Monate hinaus) wurde bei Bulimie nicht nachgewiesen.

### **Alle Indikationen**

Die empfohlene Dosis kann erhöht oder reduziert werden. Dosen von mehr als 80 mg Fluoxetin/Tag wurden nicht systematisch untersucht.

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

Die Behandlung ist unter der Aufsicht eines Spezialisten zu beginnen und von diesem zu überwachen. Die Anfangsdosis beträgt 10 mg/Tag. (Fluoxetin 1A Pharma Kapseln sind dafür nicht geeignet. Es stehen Fluoxetin 1A Pharma 20 mg Tabletten zur Verfügung.). Die Dosis muss 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, ist nach 6 Monaten die Notwendigkeit für eine Fortsetzung der Behandlung zu überprüfen. Wird innerhalb von 9 Wochen keine klinische Besserung erreicht, muss die Behandlung überwacht werden.

#### Ältere Patienten

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

#### Leberfunktionsstörung/Begleitmedikation

Eine niedrigere Dosis oder die Einnahme in größeren Abständen (z. B. 20 mg jeden 2. Tag) ist in Betracht zu ziehen bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion (siehe Abschnitt 5.2) oder bei Patienten, die zusätzlich andere Arzneimittel einnehmen, bei denen es zu Wechselwirkungen mit Fluoxetin kommen kann (siehe Abschnitt 4.5).

#### Absetzreaktionen bei Beendigung einer Behandlung mit Fluoxetin

Ein plötzlicher Abbruch der Behandlung ist zu vermeiden. Bei Beendigung einer Behandlung mit Fluoxetin muss die Dosis über einen Zeitraum von mindestens ein bis zwei Wochen schrittweise reduziert werden, um das Risiko von Absetzreaktionen zu verringern (siehe Abschnitt 4.4 und Abschnitt 4.8). Wenn nach einer Dosisreduktion oder Beendigung der Behandlung stark beeinträchtigende Symptome auftreten, ist zu erwägen, wieder die bisher verschriebene Dosis erneut einzunehmen. Danach kann der Arzt fortfahren, die Dosis zu reduzieren, jedoch in kleineren Schritten.

#### Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Fluoxetin 1A Pharma kann als Einzeldosis oder geteilte Dosis, mit einer Mahlzeit oder unabhängig davon eingenommen werden.

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

### **4.3 Gegenanzeigen**

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

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

Fluoxetin ist kontraindiziert in Kombination mit Metoprolol, angewendet bei Herzinsuffizienz (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 jenen, 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.

Wird aufgrund klinischer Notwendigkeit dennoch die Entscheidung für eine Behandlung getroffen, 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 Entwicklung und Verhaltensentwicklung (siehe Abschnitt 5.3).

In einer klinischen Studie über 19 Wochen wurde bei Kindern und Jugendlichen, die mit Fluoxetin behandelt wurden eine verringerte Zunahme an Körpergröße und Gewicht festgestellt (siehe Abschnitt 5.1). Es ist nicht untersucht, ob es eine Auswirkung auf das Erreichen der normalen Körpergröße im Erwachsenenalter gibt. Die Möglichkeit einer Verzögerung der Pubertät kann nicht ausgeschlossen werden (siehe Abschnitte 5.3 und 4.8). Wachstum und pubertäre Entwicklung (Körpergröße, Gewicht, Tanner Stadium) sind deshalb während und nach einer Behandlung mit Fluoxetin zu überwachen. Bei einer Verzögerung ist die Überweisung an einen Kinderarzt zu erwägen.

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/Jugendlichen und/oder seinen Eltern bespricht.

#### Suizid/Suizidgedanken oder klinische Verschlechterung

Depression ist mit einem erhöhten Risiko für das Auftreten von Suizidgedanken, selbstschädigendem Verhalten und Suiziden (suizidalen Ereignissen) verbunden.

Dieses Risiko dauert an, bis es zu einer signifikanten Besserung der Symptome der Depression kommt. Da die Besserung der Symptomatik nicht während den ersten Wochen der Behandlung auftritt, sind Patienten bis zum Eintritt der Besserung engmaschig zu überwachen. Es ist allgemeine klinische Erfahrung, dass das Suizidrisiko in den frühen Stadien einer Besserung steigen kann.

Andere psychiatrische Erkrankungen, für die Fluoxetin 1A Pharma verschrieben wird, können ebenso mit einem erhöhten Risiko für suizidale Ereignisse einhergehen. Zusätzlich können diese Erkrankungen zusammen mit einer Major Depression auftreten.

Bei Behandlung anderer psychiatrischer Erkrankungen sind daher die gleichen Vorsichtsmaßnahmen einzuhalten, wie bei der Behandlung einer Major Depression.

Bei Patienten mit suizidalen Ereignissen in der Anamnese oder solchen, die vor Beginn der Therapie stark suizidgefährdet waren, ist das Risiko von Suizidgedanken oder -versuchen erhöht. Diese Patienten sind daher während der Behandlung besonders sorgfältig zu überwachen. Eine Meta-Analyse von Placebo-kontrollierten klinischen Studien mit Antidepressiva bei erwachsenen Patienten mit psychiatrischen Erkrankungen zeigte, dass Patienten unter Antidepressiva, die jünger als 25 Jahre sind, ein erhöhtes Suizidrisiko verglichen mit Placebo hatten.

Eine sorgfältige Überwachung der Patienten, vor allem jener, die ein erhöhtes Risiko aufweisen, ist im speziellen bei Therapiebeginn und bei nachfolgenden Dosisänderungen durchzuführen. Patienten (und deren Betreuer) müssen auf die Notwendigkeit aufmerksam gemacht werden, jede klinische Verschlechterung, suizidales Verhalten oder Suizidgedanken und ungewöhnliche Verhaltensänderungen sorgsam zu überwachen und bei Auftreten derartiger Symptome unverzüglich medizinischen Rat zu suchen.

#### Kardiovaskuläre Auswirkungen

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 ist mit Vorsicht bei Patienten mit Voraussetzungen wie einem angeborenem Long-QT-Syndrom, einer positiven Familienanamnese für QT-Zeit-Verlängerung oder anderen

klinischen Voraussetzungen, die für Arrhythmien prädisponieren (z. B. Hypokaliämie und Hypomagnesiämie, Bradykardie, akuter Myokardinfarkt oder dekompensierter Herzinsuffizienz) bzw. einer erhöhten Fluoxetin-Exposition (z. B. Leberfunktionsstörung) oder gleichzeitiger Verwendung von Arzneimitteln, die eine QT-Zeit-Verlängerung und /oder Torsade de Pointes induzieren, anzuwenden (siehe Abschnitt 4.5).

Wenn Patienten mit einer stabilen Herzerkrankung behandelt werden, ist eine EKG-Kontrolle in Erwägung zu ziehen, bevor die Behandlung gestartet wird.

Treten während der Behandlung mit Fluoxetin Anzeichen einer kardialen Arrhythmie auf, ist die Behandlung zu unterbrechen und ein EKG zu machen.

#### Irreversible, nicht-selektive Monoaminoxidasehemmer (z. B. Iproniazid)

Es wurden einige Fälle von schwerwiegenden und manchmal tödlichen Reaktionen, bei Patienten, die einen selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) zusammen mit einem irreversiblen, nicht-selektiven Monoaminoxidasehemmer (MAOI) eingenommen haben, berichtet.

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

Daher darf Fluoxetin nicht zusammen mit einem irreversiblen, nicht-selektiven MAOI angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3). Aufgrund des zwei Wochen andauernden Effekts der irreversiblen, nicht-selektiven MAOIs darf die Behandlung mit Fluoxetin erst 2 Wochen nach dem Absetzen derselben begonnen werden. Ebenso müssen nach dem Ende einer Behandlung mit Fluoxetin mindestens 5 Wochen vergehen, bevor die Behandlung mit einem irreversiblen, nicht-selektiven MAOI begonnen wird. Wenn Fluoxetin über lange Zeit und/oder in hoher Dosierung verordnet wurde, ist ein längerer Zeitraum in Betracht zu ziehen.

#### Serotoninsyndrom oder malignes neuroleptisches Syndrom

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

#### Manie

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

#### Blutungen

Im Zusammenhang mit SSRIs gibt es Berichte über Hautblutungen wie Ekchymose und Purpura. Während der Behandlung mit Fluoxetin wurde gelegentlich über Ekchymose berichtet. Andere Blutungen (z.B. gynäkologische Blutungen, Magen-/Darm-Blutungen und andere Haut- oder Schleimhautblutungen) wurden selten berichtet. Bei Patienten, die SSRIs einnehmen, wird besonders zur Vorsicht geraten bei der gleichzeitigen Anwendung von

oralen Antikoagulanzen, Arzneimitteln von denen bekannt ist, dass sie die Plättchenfunktion beeinflussen (z.B. atypische Neuroleptika wie Clozapin, Phenothiazine, die meisten trizyklischen Antidepressiva, Acetylsalicylsäure, nichtsteroidale Antirheumatika) oder von anderen Substanzen, die das Blutungsrisiko erhöhen sowie bei Patienten mit Blutungserkrankungen in der Anamnese (siehe Abschnitt 4.5).

#### Krampfanfälle

Krampfanfälle sind ein potentielles Risiko bei Antidepressiva. Daher darf, wie bei anderen Antidepressiva, bei Patienten mit Krampfanfällen in der Anamnese eine Behandlung mit Fluoxetin nur mit Vorsicht begonnen werden. Treten bei einem Patienten Krampfanfälle neu auf oder nimmt die Häufigkeit von Krampfanfällen zu, muss die Behandlung abgebrochen werden. Eine Behandlung mit Fluoxetin ist bei Patienten mit instabilen Anfallsleiden/Epilepsie zu vermeiden. Patienten mit einer gut eingestellten Epilepsie müssen sorgfältig überwacht werden (siehe Abschnitt 4.5).

#### Elektrokrampftherapie (EKT)

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

#### Tamoxifen

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

#### Akathisie/psychomotorische Unruhe

Im Zusammenhang mit der Anwendung von Fluoxetin kam es zur Entwicklung von Akathisien, 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.

#### Diabetes

Bei Patienten mit Diabetes kann die Behandlung mit einem SSRI die Blutzuckereinstellung beeinflussen. Während der Behandlung mit Fluoxetin sind Hypoglykämien aufgetreten, nach Beendigung der Behandlung kam es zu Hyperglykämien. Es kann notwendig sein, die Dosis des Insulins und/oder des oralen Antidiabetikums anzupassen.

#### Leber-/Nierenfunktion

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

#### Ausschlag und allergische Reaktionen

Ausschlag, anaphylaktoide Reaktionen und fortschreitende, manchmal schwerwiegende systemische Reaktionen (betroffen sind Haut, Niere, Leber oder Lunge) wurden berichtet. Wenn ein Ausschlag oder andere allergische Erscheinungen auftreten, für die keine andere Ursache erkennbar ist, muss Fluoxetin abgesetzt werden.

#### Gewichtsverlust

Bei Patienten, die Fluoxetin nehmen, kann es zu Gewichtsverlust kommen, der im Allgemeinen im Verhältnis zum Ausgangsgewicht steht.

#### 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 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, aber in seltenen Fällen wurde von solchen Symptomen bei Patienten nach unbeabsichtigtem Auslassen einer Dosis berichtet. 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 1A Pharma die Dosis über einen Zeitraum von mindestens ein bis zwei Wochen schrittweise zu reduzieren, entsprechend den Bedürfnissen des Patienten (siehe Absetzreaktionen bei Beendigung der Behandlung mit Fluoxetin, Abschnitt 4.2).

#### Mydriasis (Pupillenerweiterung):

Im Zusammenhang mit einer Fluoxetin-Behandlung wurde von Mydriasis berichtet; daher muss bei Patienten mit erhöhtem Augeninnendruck oder mit dem Risiko eines akuten Engwinkelglaukoms Fluoxetin mit Vorsicht verschrieben werden.

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

#### Halbwertszeit

Die langen Eliminationshalbwertszeiten von Fluoxetin und Norfluoxetin (siehe Abschnitt 5.2) sind bei der Möglichkeit von pharmakodynamischen oder pharmakokinetischen Wechselwirkungen zu beachten (z.B. beim Umstellen von Fluoxetin auf ein anderes Antidepressivum).

#### **Kontraindizierte Kombinationen**

##### Irreversible, nicht-selektive Monoaminoxidasehemmer (z. B. Iproniazid)

Es wurden einige Fälle von schwerwiegenden und manchmal tödlichen Reaktionen bei Patienten, die einen selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) zusammen mit einem irreversiblen, nicht-selektiven Monoaminoxidasehemmer (MAOI) eingenommen haben, berichtet.

In diesen Fällen kam es zu Erscheinungen wie bei einem Serotoninsyndrom (dieses kann mit einem malignen neuroleptischen Syndrom verwechselt [oder als solches diagnostiziert] werden). Cyproheptadin oder Dantrolen können bei Patienten mit solchen Reaktionen von Nutzen sein. Zu den Symptomen einer Wechselwirkung mit einem MAOI gehören: Hyperthermie, Muskelstarre, Myoklonus, Instabilität des autonomen Nervensystems mit möglicherweise schnellen Schwankungen von Puls und Atmung sowie Veränderungen des

psychischen Zustandes einschließlich Verwirrtheit, Reizbarkeit und extremer Agitiertheit fortschreitend bis zu Delirium und Koma.

Daher darf Fluoxetin nicht zusammen mit einem irreversiblen, nicht-selektiven MAOI angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3). Aufgrund des zwei Wochen andauernden Effekts der irreversiblen, nicht-selektiven MAOIs, darf die Behandlung mit Fluoxetin erst 2 Wochen nach dem Absetzen derselben begonnen werden. Ebenso müssen nach dem Ende einer Behandlung mit Fluoxetin mindestens 5 Wochen vergehen, bevor die Behandlung mit einem irreversiblen, nicht-selektiven MAOI begonnen wird.

#### Metoprolol, eingesetzt bei Herzinsuffizienz

Das Risiko von Metoprolol-Nebenwirkungen, einschließlich exzessiver Bradykardie, kann aufgrund einer Inhibierung im Metoprololstoffwechsel durch Fluoxetin erhöht sein (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, ist eine gleichzeitige Anwendung mit starken CYP2D6 Inhibitoren (einschließlich Fluoxetin) wann immer möglich zu vermeiden (siehe Abschnitt 4.4).

#### Alkohol

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

#### MAOI-A einschließlich Linezolid und Methylthioniumchlorid (Methylenblau)

Risiko eines Serotoninsyndroms einschließlich Diarrhö, Tachykardie, Schwitzen, Tremor, Verwirrtheit oder Koma. Wenn der gleichzeitige Einsatz dieser Wirksubstanzen mit Fluoxetin nicht vermieden werden kann, ist eine engmaschige klinische Überwachung notwendig und die gemeinsam verabreichten Wirkstoffe sind mit einer niedrigen empfohlenen Dosierung zu beginnen (siehe Abschnitt 4.4).

#### Mequitazin

Das Risiko von Mequitazin-Nebenwirkungen (wie QT-Verlängerung) kann aufgrund einer Inhibierung im Mequitazinstoffwechsel durch Fluoxetin erhöht sein.

### **Kombinationen, die nur mit Vorsicht angewendet werden dürfen**

#### Phenytoin

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

#### Arzneimittel mit serotonerger Wirkung (Lithium, Tramadol, Triptane, Tryptophan, Selegilin [MAOI-B], Johanniskraut [Hypericum perforatum])

Es gibt Berichte über ein mildes Serotoninsyndrom, wenn SSRIs zusammen mit Arzneimitteln verabreicht wurden, die ebenfalls eine serotonerge Wirkung haben. Daher darf Fluoxetin nur mit Vorsicht zusammen mit diesen Arzneimitteln angewendet werden,



zusätzlich ist eine engere und häufigere klinische Überwachung erforderlich (siehe Abschnitt 4.4).

#### QT-Intervall-Verlängerungen

Pharmakokinetische und pharmakodynamische Vergleichsstudien zwischen Fluoxetin und anderen Arzneimitteln, die das QT-Intervall verlängern, wurden nicht durchgeführt. Eine synergistische Wirkung von Fluoxetin gemeinsam mit diesen Arzneimitteln kann nicht ausgeschlossen werden. Daher hat die gleichzeitige Gabe von Fluoxetin und Arzneimitteln, die das QT-Intervall 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-Arzneimittel, insbesondere Halofantrin, bestimmte Antihistaminika (Astemizol, Mizolastin) mit Vorsicht zu erfolgen (siehe Abschnitte 4.4, 4.8 und 4.9).

#### Arzneimittel, die die Hämostase beeinflussen (orale Antikoagulanzen, unabhängig von ihrem Mechanismus, Thrombozytenaggregationshemmer, einschließlich Acetylsalicylsäure und NSARs)

Risiko der Zunahme von Blutungen. Klinische Überwachung und häufigere Kontrollen des INR-Wertes mit oralen Antikoagulanzen sind durchzuführen. Eine Dosisanpassung ist während und nach Beendigung einer Behandlung mit Fluoxetin angebracht (siehe Abschnitte 4.4. und 4.8).

#### Cyproheptadin

Es gibt Einzelfallberichte, in denen es zu einer verminderten antidepressiven Wirkung von Fluoxetin bei gleichzeitiger Verabreichung von Cyproheptadin gekommen ist.

#### Arzneimittel, die eine Hyponatriämie induzieren

Hyponatriämie ist eine unerwünschte Nebenwirkung von Fluoxetin. Die Verwendung gemeinsam mit anderen Arzneimitteln, die mit Hyponatriämie in Verbindung gebracht werden (z.B. Diuretika, Desmopressin, Carbamazepin und Oxcarbazepin) könnte zu einem erhöhten Risiko führen (siehe Abschnitt 4.8).

#### Arzneimittel, die die Krampfschwelle herabsetzen

Krampfanfälle sind eine unerwünschte Nebenwirkung von Fluoxetin. Die Verwendung gemeinsam mit anderen Arzneimitteln, die die Krampfschwelle herabsetzen (z.B. trizyklische Antidepressiva [TCAs], andere SSRIs, Phenothiazine, Butyrophenone, Mefloquin, Chloroquin, Bupropion, Tramadol) könnte zu einem erhöhten Risiko führen.

#### Andere Arzneimittel, die durch CYP2D6 metabolisiert werden

Fluoxetin ist ein starker Inhibitor des CYP2D6-Enzyms, daher kann die gleichzeitige Behandlung mit Arzneimitteln, die auch über dieses Enzymsystem metabolisiert werden, zu Arzneimittel-Wechselwirkungen führen, insbesondere bei solchen, die eine geringe therapeutische Breite haben (wie Flecainid, Propafenon und Nebivolol) und solchen, die titriert werden, aber auch bei Atomoxetin, Carbamazepin, trizyklischen Antidepressiva und Risperidon. Sie müssen im unteren Dosisbereich initiiert oder an diesen angepasst werden. Dies trifft auch zu, wenn Fluoxetin in den letzten 5 Wochen eingenommen wurde.

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

#### Schwangerschaft

Einige epidemiologische Studien weisen auf ein erhöhtes Risiko von kardiovaskulären Missbildungen hin, die mit der Anwendung von Fluoxetin im ersten Trimenon verbunden waren. Der zugrunde liegende Mechanismus ist nicht bekannt. Insgesamt weisen die Daten darauf hin, dass das Risiko nach einer Fluoxetin-Exposition der Mutter für ein Kind, eine kardiovaskuläre Missbildung zu bekommen, im Bereich von 2/100 liegt, im Vergleich zu einer

erwarteten Rate entsprechender Missbildungen für solche Defekte von ungefähr 1/100 in der Allgemeinbevölkerung.

Epidemiologische Daten deuten darauf hin, dass die Anwendung von SSRIs in der Schwangerschaft, vor allem in der Spätschwangerschaft, das Risiko für eine persistierende pulmonale Hypertension bei Neugeborenen (PPHN) erhöhen kann. Das beobachtete Risiko betrug etwa 5 Fälle pro 1000 Schwangerschaften. In der Allgemeinbevölkerung treten 1 bis 2 Fälle pro 1000 Schwangerschaften auf.

Fluoxetin darf in der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, die klinische Verfassung der Patientin erfordert eine Behandlung mit Fluoxetin und rechtfertigt das potenzielle Risiko für den Fötus. Das abrupte Absetzen der Therapie während einer Schwangerschaft muss vermieden werden (siehe Abschnitt 4.2). Wird Fluoxetin während der Schwangerschaft angewendet, muss besonders während der Spätschwangerschaft und kurz vor der Geburt mit Vorsicht vorgegangen werden, da einige andere Wirkungen bei Neugeborenen berichtet wurden: Irritabilität, Zittern, Muskelhypotonie, anhaltendes Schreien, Schwierigkeiten beim Saugen und Schlafen. Diese Symptome können entweder für serotonerge Wirkungen oder ein Entzugssyndrom sprechen. Der Zeitpunkt des Auftretens und die Dauer der Symptome können mit der langen Halbwertszeit von Fluoxetin (4-6 Tage) und seines wirksamen Metaboliten Norfluoxetin (4-16 Tage) zusammenhängen.

#### Stillzeit

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

#### Fertilität

Daten aus Tierstudien zeigten, dass Fluoxetin die Qualität der Spermien beeinträchtigen kann (siehe Abschnitt 5.3). Daten aus Fallberichten bei SSRI-behandelten Menschen zeigten, dass eine Auswirkung auf die Qualität der Spermien reversibel ist. Ein Einfluss auf die Fertilität von Menschen wurde bisher nicht beobachtet.

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

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

Den Patienten muss geraten werden, solange nicht Auto zu fahren oder gefährliche Maschinen zu bedienen, bis sie einigermaßen sicher sind, dass ihre Leistungsfähigkeit nicht beeinträchtigt ist.

### **4.8 Nebenwirkungen**

#### a) Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

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

#### b) Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die nachfolgende Auflistung zeigt jene Nebenwirkungen, die unter der Fluoxetin-Behandlung bei Erwachsenen, Kindern und Jugendlichen beobachtet wurden.

Einige dieser Nebenwirkungen treten auch bei anderen SSRIs auf.

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

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

<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>	
Selten	Thrombozytopenie, Neutropenie, Leukopenie
<b>Erkrankungen des Immunsystems</b>	
Selten	anaphylaktische Reaktion, Serumkrankheit
<b>Endokrine Erkrankungen</b>	
Selten	Störung der Sekretion des antidiuretischen Hormons
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>	
Häufig	Verminderter Appetit <sup>1</sup>
Selten	Hyponatriämie (einschließlich Serumwerten unter 110 mmol/l); Selten wurde über Hyponatriämie berichtet, die nach Absetzen von Fluoxetin reversibel zu sein schien. Einige Fälle waren möglicherweise durch eine Störung der Sekretion des ADH verursacht. Die meisten Berichte betrafen ältere Patienten, Patienten die Diuretika einnahmen oder Patienten, die aus anderen Gründen einen Volumenmangel hatten
<b>Psychiatrische Erkrankungen</b>	
Sehr häufig	Schlaflosigkeit <sup>2</sup>
Häufig	Angst, Nervosität, Ruhelosigkeit, Angespanntheit, Verminderte Libido <sup>3</sup> , Schlafstörung, Abnormale Träume <sup>4</sup>
Gelegentlich	Depersonalisation, Gehobene Stimmung, Euphorische Stimmung, Abnormales Denken, Abnormaler Orgasmus <sup>5</sup> , Zähneknirschen, Suizidgedanken und suizidales Verhalten <sup>6</sup>
Selten	Hypomanie, Manie, Halluzinationen, Agitiertheit, Panikattacken, Verwirrtheit, Dysphemie, Aggression
Nicht bekannt	Beeinträchtigung der Konzentration
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	
Sehr häufig	Kopfschmerzen
Häufig	Aufmerksamkeitsstörung, Schwindel, Geschmacksstörung, Lethargie, Somnolenz <sup>7</sup> , Tremor
Gelegentlich	Psychomotorische Hyperaktivität, Abnormale Bewegungen (Dyskinesie), Ataxie, Gleichgewichtsstörung, Myoklonus, Beeinträchtigung der Gedächtnisleistung
Selten	Krampfanfälle, Akathisie, Buccoglossales Syndrom, Serotoninsyndrom
<b>Augenerkrankungen</b>	
Häufig	Verschwommenes Sehen
Gelegentlich	Mydriasis
<b>Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths</b>	
Gelegentlich	Tinnitus
<b>Herzerkrankungen</b>	
Häufig	Palpitationen, verlängertes Elektrokardiogramm-QT (QTcF $\geq 450$ msec) <sup>8</sup>
Selten	Ventrikuläre Arrhythmie einschließlich Torsade de Pointes

<b>Gefäßerkrankungen</b>	
Häufig	Flush <sup>9</sup>
Gelegentlich	Hypotonie
Selten	Vaskulitis, Gefäßerweiterung
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>	
Häufig	Gähnen
Gelegentlich	Dyspnoe, Epistaxis
Selten	Pharyngitis, Pulmonale Ereignisse (einschließlich entzündlicher Prozesse unterschiedlicher Histopathologie und/oder Fibrose) <sup>10</sup> . Atemnot kann das einzige vorhergehende Symptom sein.
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	
Sehr häufig	Diarrhö, Übelkeit
Häufig	Erbrechen, Dyspepsie, Mundtrockenheit
Gelegentlich	Schluckbeschwerden (Dysphagie), Gastrointestinale Blutungen <sup>11</sup>
Selten	Schmerzen in der Speiseröhre
<b>Leber- und Gallenerkrankungen</b>	
Selten	idiosynkratische Hepatitis
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>	
Häufig	Ausschlag <sup>12</sup> , Nesselsucht, Juckreiz, Hyperhidrose
Gelegentlich	Alopezie, erhöhte Blutungsneigung, kalter Schweiß
Selten	Angioödem, Ekchymose, Lichtüberempfindlichkeitsreaktion, Purpura, Erythema multiforme, möglicherweise fortschreitend zu einem Stevens-Johnson-Syndrom oder einer toxischen epidermalen Nekrolyse (Lyell-Syndrom)
Nicht bekannt	Erythromelalgie
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen</b>	
Häufig	Arthralgie
Gelegentlich	Muskelzuckung
Selten	Myalgie
<b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>	
Häufig	Häufiges Wasserlassen <sup>13</sup>
Gelegentlich	Dysurie
Selten	Harnverhalt, Störung beim Wasserlassen
<b>Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse</b>	
Häufig	Gynäkologische Blutung <sup>14</sup> , Erektile Dysfunktion, Ejakulationsstörung <sup>15</sup>
Gelegentlich	Sexuelle Dysfunktion
Selten	Galaktorrhö, Hyperprolaktinämie, Priapismus
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	
Sehr häufig	Müdigkeit <sup>16</sup>
Häufig	Gefühl der Nervosität, Schüttelfrost
Gelegentlich	Unwohlsein, abnormales Gefühl, Hitzegefühl, Kältegefühl
Selten	Schleimhautblutung
<b>Untersuchungen</b>	
Häufig	Gewichtsverlust
Selten	erhöhte Transaminase-Werte, erhöhte Gamma-Glutamyl-Transferase-Werte

<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 Suizid, suizidale Depression, absichtliches selbstverletzendes Verhalten, Selbstverletzungsgedanken, suizidales Verhalten, Suizidgedanken, Suizidversuch, morbide Gedanken, Selbstverletzungsverhalten. Diese Symptome können mit der Grundkrankheit zusammenhängen.

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

<sup>8</sup> Basierend auf Elektrokardiogrammmessungen in klinischen Studien.

<sup>9</sup> Einschließlich Hitzewallung

<sup>10</sup> Einschließlich Atelektase, interstitieller Lungenkrankheit, Pneumonitis

<sup>11</sup> Am häufigsten wurden Zahnfleischbluten, Hämatemesis (Bluterbrechen), Hämatochezia (Blut im Stuhl), Rektumblutung, hämorrhagische Diarrhö, Meläna (Teerstuhl) und Blutungen aus Magengeschwüren beobachtet.

<sup>12</sup> Einschließlich Erythem, schuppender Ausschlag, Hitzeausschlag, Ausschlag, erythematöser Ausschlag, follikulärer Ausschlag, generalisierter Ausschlag, makulärer Ausschlag, makulopapulöser Ausschlag, masernähnlicher Ausschlag, papulärer Ausschlag, juckender Ausschlag, vesikulärer Ausschlag, erythematöser Nabelausschlag

<sup>13</sup> Einschließlich Pollakisurie

<sup>14</sup> Einschließlich Zervixblutung, uterine Dysfunktion, Uterusblutung, genitale Blutung, Menometrorrhagie, Menorrhagie, Metrorrhagie, Polymenorrhö, postmenopausale Blutung, uterine Hämorrhagie, vaginale Blutung

<sup>15</sup> Einschließlich ausbleibende Ejakulation, Ejakulationsstörung, vorzeitige Ejakulation, verzögerte Ejakulation, retrograde Ejakulation

<sup>16</sup> Einschließlich Asthenie

#### c) Beschreibung einzelner ausgewählter Nebenwirkungen

##### *Suizid/suizidale Gedanken oder klinische Verschlechterung*

Fälle von suizidalen Gedanken oder suizidalem Verhalten während der Therapie mit Fluoxetin oder kurze Zeit nach Beendigung der Behandlung wurden berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

##### *Knochenfrakturen*

Epidemiologische Studien, hauptsächlich bei Patienten älter als 50 Jahre, zeigten ein erhöhtes Risiko für Knochenfrakturen bei Patienten, die SSRIs oder trizyklische Antidepressiva erhielten. Der zugrunde liegende Mechanismus ist nicht bekannt.

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

Absetzreaktionen treten bei einer Beendigung der Behandlung häufig auf. Schwindelgefühl, Empfindungsstörungen (einschließlich Parästhesien), Schlafstörungen (einschließlich Schlaflosigkeit und intensiver Träume), 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 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 Abschnitt 4.4 und 5.1):

Nebenwirkungen, die speziell in dieser Population beobachtet wurden oder mit einer anderen Häufigkeit auftraten, sind nachfolgend beschrieben. Die Häufigkeiten dieser Nebenwirkungen basieren auf Ergebnissen aus klinischen Studien an Kindern (n = 610).

In klinischen Studien an Kindern wurden suizidales Verhalten (Suizidversuch und Suizidgedanken), Feindseligkeit (die berichteten Fällen waren Wut, Reizbarkeit, Aggression, Agitiertheit, Aktivitätssyndrom), manische Reaktionen, einschließlich Manie und Hypomanie (keine vorher gemeldeten Episoden bei diesen Patienten) und Epistaxis gelegentlich 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 auch Abschnitt 5.1).

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

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

#### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen.

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen  
Traisengasse 5  
1200 WIEN  
ÖSTERREICH  
Fax: + 43 (0) 50 555 36207  
Website: <http://www.basg.gv.at/>

## **4.9 Überdosierung**

### Symptome

Überdosierungen von Fluoxetin allein hatten in der Regel einen leichten Verlauf. Zu den Symptomen einer Überdosierung gehörten Übelkeit, Erbrechen, Krampfanfälle, kardiovaskuläre Störungen, von asymptomatischen Arrhythmien (einschließlich Knoten-Arrhythmien und ventrikulären Arrhythmien) oder EKG-Veränderungen, die auf eine QTc-Verlängerung hinweisen, bis hin zum Herzstillstand (einschließlich sehr seltener Fälle von Torsade de Pointes), Lungeninsuffizienz und zentralnervöse Symptome, von Erregung bis zum Koma. Todesfälle nach alleiniger Überdosierung von Fluoxetin waren sehr selten.

### Behandlung

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

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

## **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer  
ATC-Code: N06AB03

### **Wirkmechanismus**

Fluoxetin ist ein selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer. Darauf ist wahrscheinlich der Wirkmechanismus zurückzuführen. Fluoxetin hat praktisch keine Affinität zu anderen Rezeptoren wie  $\alpha_1$ -,  $\alpha_2$ -,  $\beta$ -adrenergen, serotonergen, dopaminergen, histaminergen<sub>1</sub>, Muskarin- und GABA-Rezeptoren.

## **Klinische Wirksamkeit und Sicherheit**

### Episoden einer Major Depression:

Bei Patienten mit Episoden einer Major Depression wurden klinische Studien im Vergleich zu Placebo und wirksamen Vergleichssubstanzen durchgeführt. Fluoxetin war signifikant wirksamer als Placebo, gemessen an der Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D). In diesen Studien kam es unter Fluoxetin, verglichen mit Placebo, zu signifikant höheren Ansprechraten (definiert als 50 % Abnahme des HAM-D Scores) und Remissionsraten.

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

### Zwangsstörung:

In Studien mit einer Behandlungsdauer von weniger als 24 Wochen war Fluoxetin signifikant wirksamer als Placebo. 20 mg/Tag waren wirksam, bei höheren Dosen (40 oder 60 mg/Tag) war jedoch die Ansprechrate größer. In Langzeitstudien (drei Verlängerungen von kürzeren Studien und eine Studie zur Vorbeugung von Rückfällen) wurde die Wirksamkeit nicht nachgewiesen.

### Bulimie:

In Studien mit einer Behandlungsdauer von weniger als 16 Wochen bei ambulanten Patienten, die den Kriterien des DSM-III-R für eine Bulimie entsprachen, waren 60 mg Fluoxetin/Tag signifikant wirksamer als Placebo bezogen auf die Abnahme von Essattacken, Erbrechen und selbstinduziertem Erbrechen. Zur Langzeitwirksamkeit kann jedoch keine Aussage gemacht werden.

### Prämenstruelle dysphorische Störung:

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

## **Kinder und Jugendliche**

### Episoden einer Major Depression:

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

Abnahme des Gesamtscore der Childhood Depression Rating Scale-Revised (CDSR-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 (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 matched control Beobachtungsstudie mit einer mittleren Fluoxetin-Behandlungsdauer von 1,8 Jahren zeigten die pädiatrischen Patienten, die mit Fluoxetin behandelt wurden, keine Abweichung im Wachstum korrigiert um das erwartete Längenwachstum, im Vergleich zu den unbehandelten matched Kontrollpatienten (0,0 cm,  $p = 0,9673$ ).

## **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

### Resorption

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

### Verteilung

Fluoxetin wird weitgehend an Plasmaproteine gebunden (zu etwa 95 %). Fluoxetin hat ein großes Verteilungsvolumen (20 – 40 l/kg). Die Plasmakonzentrationen erreichen nach der Einnahme über mehrere Wochen einen Steady-state. Die Steady-state Plasmakonzentrationen nach längerer Einnahme entsprechen denen nach 4 – 5 Wochen.

### Biotransformation

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

### Elimination

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

### Spezielle Patientengruppen

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



- *Kinder und Jugendliche:* Die durchschnittliche Fluoxetin Konzentration ist bei Kindern etwa 2-fach höher als bei Jugendlichen. Die durchschnittliche Norfluoxetin Konzentration ist 1,5-fach höher. Die Steady-state Plasmakonzentrationen hängen vom Körpergewicht ab und sind bei Kindern mit niedrigem Körpergewicht höher (siehe Abschnitt 4.2). Wie bei Erwachsenen kumulieren Fluoxetin und Norfluoxetin nach mehrfacher Einnahme stark. Steady-state Konzentrationen wurden bei täglicher Einnahme nach drei bis vier Wochen erreicht.
- *Eingeschränkte Leberfunktion:* Bei eingeschränkter Leberfunktion (alkoholische Leberzirrhose) sind die Halbwertszeiten von Fluoxetin und Norfluoxetin auf 7 bzw. 12 Tage verlängert. Eine niedrigere Dosis oder eine weniger häufige Einnahme ist in Betracht zu ziehen.
- *Eingeschränkte Nierenfunktion:* Nach einer Einzeldosis von Fluoxetin waren die kinetischen Parameter bei Patienten mit leicht, mäßig oder vollständig (Anurie) eingeschränkter Nierenfunktion, verglichen mit denen bei gesunden Probanden, nicht verändert. Nach wiederholter Einnahme kann es jedoch zu einer Erhöhung der Steady-state Plasmakonzentrationen kommen.

### 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Aus in vitro- oder tierexperimentellen Studien gibt es keine Hinweise auf Karzinogenität, Mutagenität oder Beeinträchtigung der Fertilität.

#### Studien bei adulten Tieren

Bei einer Ratten-Reproduktionsstudie über zwei Generationen wurde durch Fluoxetin weder die Paarung noch die Fertilität der Ratten negativ beeinträchtigt. Fluoxetin war nicht fruchtschädigend und beeinflusste weder das Wachstum, noch die Entwicklung oder die Reproduktionsparameter des Nachwuchses.

Die zugeführten Konzentrationen betragen ca. 1,5; 3,9 und 9,7 mg Fluoxetin/kg Körpergewicht.

Männliche Mäuse, die 3 Monate lang täglich mit einer Fluoxetin-Dosis von ca. 31 mg/kg behandelt wurden, zeigten einen Gewichtsverlust der Hoden sowie eine Hypospermatogenese. Diese Dosierung überstieg jedoch die maximal tolerierbare Dosis (MTD), da signifikante Toxizitätszeichen beobachtet wurden.

#### Studien bei Jungtieren

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, betragen 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, betragen die Plasmaspiegel etwa das 0,04 bis 0,5-fache (Fluoxetin) und 0,3 bis 2,1-fache (Norfluoxetin) von denen, die normalerweise bei Kindern und Jugendlichen gemessen werden.

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

Eine andere Studie mit jungen Mäusen, die von Tag 4 bis Tag 21 nach der Geburt behandelt wurden, hat gezeigt, dass eine Hemmung des Serotonintransports eine lang anhaltende

Wirkung auf das Verhalten von Mäusen hat. Es ist nicht bekannt, ob diese Wirkung reversibel war. Die klinische Bedeutung dieses Befundes ist unklar.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Kapselinhalt: Maisstärke, Dimeticon

Kapselhülle: Gelatine, Patentblau (E 131), Titandioxid (E 171), gelbes Eisenoxid (E 172)

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

5 Jahre.

### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Nicht über 25°C lagern.

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

### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

PP-Alu-Blisterpackungen mit 14 und 30 Stück.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung**

Keine besonderen Anforderungen.

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

1A Pharma GmbH, 1020 Wien, Österreich

## **8. ZULASSUNGSNUMMER**

Z.Nr.: 1-24567

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

Datum der Erteilung der Zulassung: 21.06.2002

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 16.09.2010

## **10. STAND DER INFORMATION**

Jänner 2017

## **REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT**

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten