

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

POSITIVUM - Kapseln

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Kapsel enthält 20 mg Fluoxetin als Fluoxetinhydrochlorid.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: 146,60 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapseln.

Hellgrüne Hartkapsel zum Einnehmen.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1. Anwendungsgebiete

Depression: Depressive Verstimmungen unterschiedlicher Ursachen, wie endogene, neurotische, reaktive und Alters-Depressionen, sowie bei Angstsymptomen in Verbindung mit Depressionen.

Bulimia nervosa: Zur Reduktion der Fressanfälle und zur Behandlung der damit verbundenen Maßnahmen zur Gewichtsreduktion (selbstinduziertes Erbrechen, Laxantienabusus) im Rahmen eines psychotherapeutischen Gesamtkonzeptes.

Die Wirksamkeit bei hospitalisierten, bulimischen Patienten ist nicht untersucht. Bei länger dauernder Anwendung ist der Nutzen der Therapie regelmäßig zu überprüfen.

Zwangsstörungen (OCD - Obsessive Compulsive Disorders): Durch anhaltende Zwangsvorstellungen, Gedanken, Empfindungen und/oder wiederholtes, absichtliches ausgeprägtes zwanghaftes Verhalten.

4.2. Dosierung und Art der Anwendung

Zur oralen Verabreichung.

Episoden einer Major Depression

Erwachsene und ältere Patienten:

Die empfohlene Dosis beträgt 20 mg / 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 ist sorgfältig für den einzelnen Patienten anzupassen, damit der Patient die niedrigste wirksame Dosis erhält.

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

Zwangsstörung

Erwachsene und ältere Patienten:

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

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

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

Bulimie

Erwachsene und ältere Patienten:

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

Erwachsene - alle Indikationen:

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

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

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

Kinder und Jugendliche:

Die Anwendung von Fluoxetin bei Kindern und Jugendlichen (unter 18 Jahren) wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Ältere Patienten:

Bei älteren Patienten und Patienten mit geringem Körpergewicht ist die Gesamtdosis individuell anzupassen.

Bei einer Dosiserhöhung wird zur Vorsicht geraten. Üblicherweise werden von älteren Menschen (über 65 Jahre) 20 mg Fluoxetin (1 Kapsel) gut vertragen. Die tägliche Dosis sollte im Allgemeinen 40 mg nicht überschreiten. Die empfohlene Höchstdosis beträgt 60 mg / Tag.

Eine niedrigere Dosis oder die Einnahme in größeren Abständen (z. B. 20 mg jeden 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 Positivum Kapseln kommen kann (siehe Abschnitt 4.5).

Absetzreaktionen bei Beendigung einer Behandlung mit Positivum Kapseln:

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

Art der Anwendung:

Die Kapseln können unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden. Die Einnahme mit einer Mahlzeit ist möglich.

Die antidepressive Wirkung tritt allmählich ein und lässt sich nicht durch schnelle Dosissteigerung herbeiführen.

Eine Tagesdosis von 20 mg (1 Kapsel) sollte am besten morgens eingenommen werden. Dosierungen von über 20 mg Fluoxetin pro Tag sollen auf mehrere Einzelgaben (z.B. morgens und abends) aufgeteilt werden.

4.3. Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Sehr schwere Nierenfunktionsstörungen (GFR unter 10 ml/min)

Monoaminoxidasehemmer:

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

In einigen Fällen kam es zu Erscheinungen wie bei einem Serotoninsyndrom (dieses kann einem malignen neuroleptischen Syndrom ähneln und könnte als solches diagnostiziert werden). Cyproheptadin oder Dantrolen können bei Patienten mit solchen Reaktionen von Nutzen sein. Zu den Symptomen einer Wechselwirkung mit einem MAOI gehören: Hyperthermie, Muskelstarre, Myoklonus, 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.

Daher darf Fluoxetin nicht zusammen mit einem nicht-selektiven MAOI angewendet werden. Ebenso müssen nach dem Ende einer Behandlung mit Fluoxetin mindestens 5 Wochen vergehen, bevor die Behandlung mit einem MAOI begonnen wird. Wenn Fluoxetin über lange Zeit und/oder in hoher Dosierung verordnet wurde, ist ein längerer Zeitraum in Betracht zu ziehen.

Die Kombination mit einem reversiblen MAOI (z.B. Moclobemid) wird nicht empfohlen. Die Behandlung mit Fluoxetin kann einen Tag nach Beendigung der Behandlung mit einem reversiblen MAOI begonnen werden.

4.4. Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Anwendung bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren:

Positivum Kapseln sollte nicht zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren angewendet werden.

Suizidale Verhaltensweisen (Suizidversuch und Suizidgedanken) sowie Feindseligkeit (vorwiegend Aggressivität, oppositionelles Verhalten und Wut) wurden in klinischen Studien häufiger bei mit Antidepressiva behandelten Kindern und Jugendlichen beobachtet, als bei denen, die mit Placebo behandelt wurden. Sollte aufgrund klinischer Notwendigkeit dennoch die Entscheidung für eine Behandlung getroffen werden, ist der Patient im Hinblick auf das Auftreten von Symptomen von Suizidalität sorgfältig zu überwachen. Darüber hinaus gibt es nur begrenzte Langzeitdaten zur Unbedenklichkeit bei Kindern und Jugendlichen in Bezug auf Wachstum, sexuelle Entwicklung, sowie kognitive und emotionale Entwicklung und Verhaltensentwicklung.

Ausschlag und allergische Reaktionen:

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

Krampfanfälle:

Krampfanfälle sind ein mögliches Risiko bei Antidepressiva. Daher darf, wie bei anderen Antidepressiva, bei Patienten mit Krampfanfällen in der 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.

Manie:

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

Leber/Nierenfunktion:

Fluoxetin wird weitgehend in der Leber metabolisiert und über die Nieren ausgeschieden. Bei Patienten mit deutlich eingeschränkter Leberfunktion wird eine niedrigere Dosis, z.B. die Einnahme an jedem zweiten Tag empfohlen.

Bei sehr schweren Nierenfunktionsstörungen ist Positivum kontraindiziert (s. Abschnitt 4.3).

Herzerkrankungen:

Bei 312 Patienten, die Fluoxetin in doppelblinden klinischen Studien erhielten, wurden im EKG keine Leitungsanomalien beobachtet, die zu einem Herzblock führten. Die Erfahrung bei akuten Herzerkrankungen ist jedoch begrenzt, daher ist Vorsicht geboten.

Gewichtsverlust:

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

Diabetes:

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

Suizid/Suizidgedanken oder klinische Verschlechterung

Depression ist mit einem erhöhten Risiko für das Auftreten von Suizidgedanken, von 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, sollen Patienten bis zum Eintritt der Besserung engmaschig überwacht werden. Es ist eine generelle klinische Erfahrung, dass das Suizidrisiko in den frühen Stadien einer Besserung steigt.

Andere psychiatrische Erkrankungen, für die Fluoxetin verschrieben wird, können ebenso mit einem erhöhten Risiko für suizidale Ereignisse einhergehen. Zusätzlich können diese Ereignisse zusammen mit einer depressiven Erkrankung (Episoden einer Major Depression) auftreten. Bei Behandlung anderer psychiatrischer Erkrankungen sollen daher die gleichen Vorsichtsmaßnahmen eingehalten werden, wie bei der Behandlung von depressiven Erkrankungen.

Bei Patienten mit suizidalen Ereignissen in der Anamnese oder solchen, die vor Beginn der Therapie stark suizidgefährdet waren, ist das Risiko von Selbstmordgedanken oder -versuchen erhöht. Diese Patienten sollen daher während der Behandlung besonders sorgfältig überwacht

werden. Eine Meta-Analyse von Placebo-kontrollierten klinischen Studien mit Antidepressiva bei erwachsenen Patienten mit psychiatrischen Erkrankungen zeigte bei Patienten, die jünger als 25 Jahre sind, ein erhöhtes Suizidrisiko verglichen mit Placebo.

Eine sorgfältige Überwachung der Patienten, vor allem bei jenen Patienten, die ein erhöhtes Risiko aufweisen, soll im Speziellen bei Therapiebeginn und bei Dosisänderungen durchgeführt werden. Patienten (und deren Betreuer) sollen 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.

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.

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 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 Positivum Kapseln 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 Positivum Kapseln, Abschnitt 4.2).

Blutungen:

Im Zusammenhang mit SSRIs gibt es Berichte über Hautblutungen wie Ekchymose und Purpura. Während der Behandlung mit Fluoxetin wurde gelegentlich über Ekchymose berichtet. Andere Blutungen (z. B. gynäkologische Blutungen, Magen-Darm-Blutungen und andere Haut- oder Schleimhautblutungen) wurden selten berichtet. Bei Patienten, die SSRIs einnehmen, wird besonders zur Vorsicht geraten bei der gleichzeitigen Anwendung von oralen Antikoagulantien, Arzneimitteln von denen bekannt ist, dass sie die Plättchenfunktion beeinflussen (z. B. atypische Antipsychotika wie Clozapin, Phenothiazine, die meisten trizyklischen Antidepressiva, Acetylsalicylsäure, nichtsteroidale Antirheumatika) oder von anderen Substanzen, die das Blutungsrisiko erhöhen sowie bei Patienten mit Blutungen in der Anamnese.

Elektrokrampfbehandlung:

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

Johanniskraut:

Werden selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer und pflanzliche Arzneimittel, die Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) enthalten, zusammen angewendet, kann es zu einer Zunahme

von serotonergen Wirkungen wie einem Serotoninsyndrom kommen.

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

Bei schweren Leberfunktionsstörungen oder bei Nierenfunktionsstörungen ist Abbau bzw. Elimination von Fluoxetin und seines aktiven Metaboliten verzögert. Dies macht eine Anpassung der Dosis oder des Dosisintervalls notwendig. Bei sehr schweren Nierenfunktionsstörungen ist Positivum kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Bei gleichzeitiger Therapie mit anderen ZNS-wirksamen Substanzen oder mit Tryptophan ist ein vorsichtiges Dosieren geboten (siehe auch Abschnitt 4.5). Psychosen und Stimmungsveränderungen im Sinne einer manischen Phase wurden beobachtet. Eventuell ist ein Absetzen der Behandlung erforderlich.

In einigen Fällen kam es zu einer unangemessenen Ausschüttung von antidiuretischem Hormon (siehe auch Abschnitt 4.8).

Um das Risiko einer Überdosierung zu reduzieren, sollte das Arzneimittel nur in kleinen Mengen verordnet werden.

4.5. Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wechselwirkungsstudien wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

Halbwertszeit:

Die langen Eliminationshalbwertszeiten von Fluoxetin und seinem wichtigsten Metaboliten Norfluoxetin (siehe Abschnitt 5.2) sind bei der Möglichkeit von pharmakodynamischen oder pharmakokinetischen Wechselwirkungen, auch nach dem Absetzen von Fluoxetin- zu beachten (z.B. beim Umstellen von Fluoxetin auf ein anderes Antidepressivum).

Fluoxetin wird stark an Plasmaproteine gebunden, daher kann bei gleichzeitiger Gabe eines anderen Präparats mit hoher Proteinbindung die Plasmakonzentration jedes der beiden Wirkstoffe so verändert werden, dass es zu Nebenwirkungen kommen kann.

Monoaminoxidase-Hemmer: (siehe Abschnitt 4.3)

Nicht empfohlene Kombinationen:

MAOI-A (siehe Abschnitt 4.3)

Kombinationen, die nur mit Vorsicht angewendet werden können:

MAOI-B (Selegilin): Risiko eines Serotoninsyndroms (s. Abschnitt 4.4). Eine klinische Überwachung wird empfohlen.

Phenytoin:

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

Arzneimittel mit serotonerger Wirkung:

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

Lithium und Tryptophan:

Es gibt Berichte über ein Serotoninsyndrom, wenn SSRIs zusammen mit Lithium oder Tryptophan gegeben wurden. Daher darf Fluoxetin nur mit Vorsicht zusammen mit diesen Arzneimitteln angewendet werden. Über Fälle von Lithiumtoxizität wurde berichtet.

Wird Fluoxetin zusammen mit Lithium angewendet, ist eine engere und häufigere klinische Überwachung erforderlich.

Bei gleichzeitiger Gabe von L-Tryptophan wurde über Erregung, gastrointestinale Störung und Unruhe berichtet.

CYP2D6 Isoenzyme:

Da Fluoxetin (wie trizyklische Antidepressiva und andere selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer) durch das Cytochrom CYP2D6 Isoenzym-System der Leber metabolisiert wird, kann die gleichzeitige Behandlung mit Arzneimitteln, die auch durch dieses Enzymsystem metabolisiert werden, zu Wechselwirkungen führen. Bei einer gleichzeitigen Behandlung mit Arzneimitteln, die hauptsächlich durch dieses Isoenzym metabolisiert werden und eine geringe therapeutische Breite haben (wie Flecainid, Encainid, Carbamazepin und trizyklische Antidepressiva), sollte die Dosis dieser Arzneimittel am unteren Ende ihres Dosisbereichs liegen. Dies trifft auch zu, wenn Fluoxetin in den letzten 5 Wochen eingenommen wurde.

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.

Orale Antikoagulantien:

Wenn Fluoxetin und orale Antikoagulantien gleichzeitig gegeben wurden, wurde gelegentlich über eine Änderung der blutgerinnungshemmenden Wirkungen (Laborwerte und/oder klinische Anzeichen) berichtet, ohne einheitliches Muster, aber mit der Zunahme von Blutungen. Bei Patienten, die mit Warfarin behandelt werden, muss der Blutgerinnungsstatus sorgfältig überwacht werden, wenn eine Behandlung mit Fluoxetin begonnen oder beendet wird (siehe Abschnitt 4.4 *Blutungen*). Prothrombinzeit (INR) oder Quickwert sind häufiger zu untersuchen; falls erforderlich ist die Dosis anzupassen

Elektrokrampfbehandlung:

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

Alkohol:

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

Johanniskraut:

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

Andere ZNS-aktive Präparate

Das Risiko einer gleichzeitigen Anwendung von Fluoxetin mit anderen ZNS-aktiven Präparaten ist bisher nicht vollständig erforscht. Sollten Fluoxetin und solche Präparate gleichzeitig gegeben werden müssen, ist Vorsicht geboten. Bei gleichzeitiger Gabe von Fluoxetin wurden erhöhte Plasmaspiegel anderer Antidepressiva (z.B. trizyklische Antidepressiva), die zuvor stabil waren, zusammen mit einer potentiell erhöhten Häufigkeit von Nebenwirkungen beobachtet. Falls erforderlich, sollten die Dosen angepasst werden. Wird Fluoxetin durch ein trizyklisches Antidepressi-

vum ersetzt, sollten letztere Behandlung aufgrund der langen Halbwertszeit von Fluoxetin und Norfluoxetin mit Vorsicht begonnen werden. Daten, die die Nützlichkeit einer Kombination von Fluoxetin mit anderen Antidepressiva belegen könnten, liegen nicht vor.

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.

Obwohl Fluoxetin während der Schwangerschaft gegeben werden kann, muss darüber hinaus besonders während der Spätschwangerschaft und kurz vor der Geburt mit Vorsicht vorgegangen werden, da einige andere Wirkungen bei Neugeborenen berichtet wurden: Irritabilität, Zittern, erniedrigter Muskeltonus, anhaltendes Weinen, 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 haben gezeigt, dass Fluoxetin die Qualität der Spermien beeinträchtigen kann (siehe Abschnitt 5.3).

Bei einzelnen SSRIs zeigten Fallberichte von Menschen, dass dieser Effekt reversibel ist. Der Einfluss auf die Fertilität von Menschen wurde bisher nicht beobachtet.

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

Obwohl gezeigt wurde, dass Fluoxetin die psychomotorische Leistung von gesunden Probanden nicht beeinflusst, kann jedes Arzneimittel mit Wirkung auf die Psyche das Urteilsvermögen oder die Fertigkeiten beeinflussen. Den Patienten muss geraten werden, solange nicht Auto zu fahren oder gefährliche Maschinen zu bedienen, bis sie einigermaßen sicher sind, dass ihre Leistungsfähigkeit nicht beeinträchtigt ist.

4.8. Nebenwirkungen

Schweregrad und Häufigkeit von Nebenwirkungen können im Verlauf der Behandlung abnehmen und führen im Allgemeinen nicht zu einem Abbruch der Behandlung.

Wie bei anderen SSRIs wurden folgende Nebenwirkungen beobachtet:

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	
<i>Selten</i>	Ekchymose, andere Blutungen ² (z.B. gynäkologische Blutung , Gastrointestinale Blutungen, andere Haut- oder Schleimhaut-Blutungen)
Erkrankungen des Immunsystems	
	Überempfindlichkeit ^{1,2} (z.B. Juckreiz , Ausschlag, Urtikaria, anaphylaktoide Reaktion, Vaskulitis (selten) , serumkrankheitähnliche Reaktion, Angioödem)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
<i>Häufig</i>	Verminderter Appetit, Gewichtsverlust, Anorexie
<i>Selten</i>	Hyponatriämie ³ (einschließlich Serumnatrium-Werten unter 100 (derzeit gültige FI) mmol/l)
Psychiatrische Erkrankungen	
<i>Sehr häufig</i>	Schlafstörungen (z.B. Alpträume, Insomnie),
<i>Häufig</i>	Angst und damit assoziierte Symptome (z.B. Nervosität), verminderte Libido
<i>Gelegentlich</i>	Euphorie, vermindertes Konzentrations- und Denkvermögen (z.B. Depersonalisation)
<i>Selten</i>	Halluzination, manische Reaktion, Verwirrtheit, Agitation, Panikattacken
<i>Sehr selten</i>	Suizidgedanken und suizidales Verhalten ⁴ (kann mit der Grundkrankheit zusammenhängen)
Erkrankungen des Nervensystems	
<i>Sehr häufig</i>	Kopfschmerzen
<i>Häufig</i>	Schwindel, Fatigue (z.B. Somnolenz, Benommenheit), Geschmacksstörung, vorübergehend anomale Bewegungen (Zuckung, Ataxie, Tremor, Myoklonus), Sedierung
<i>Gelegentlich</i>	psychomotorische Ruhelosigkeit ²
<i>Selten</i>	Krampfanfälle, Akathisie ² Serotonin Syndrom (s. Abschnitt 4.4)
Augenerkrankungen	
<i>Häufig</i>	Sehstörung (z.B. verschwommenes Sehen, Mydriasis)
Gefäßerkrankungen	
<i>Häufig</i>	Vasodilatation
<i>Gelegentlich</i>	lageabhängige Hypotonie
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	
<i>Häufig</i>	Gähnen
<i>Gelegentlich</i>	Dyspnoe
<i>Selten</i>	Pharyngitis
<i>Häufigkeit nicht bekannt</i>	pulmonale Ereignisse (entzündliche Prozesse unterschiedlicher Histopathologie und/oder Fibrose)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
<i>Sehr häufig</i>	Diarrhoe, Übelkeit
<i>Häufig</i>	Erbrechen, Dyspepsie, Mundtrockenheit
<i>Gelegentlich</i>	Dysphagie, Verstopfung
Leber- und Gallenerkrankungen	
<i>Selten</i>	anomale Leberfunktionstests, erhöhte Leberwerte
<i>Sehr selten</i>	idiosynkratische Hepatitis
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
<i>Häufig</i>	Hyperhidrose
<i>Gelegentlich</i>	Alopezie
<i>Selten</i>	Photosensitivität
<i>Sehr selten</i>	polymorphes Erythem; Erythema Multiforme (kann zum Stevens-Johnson Syn-

	drom oder zu Toxischer Epidermaler Nekrolyse (Lyell Syndrom) führen)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	
<i>Häufig</i>	Arthralgie
<i>Häufigkeit nicht bekannt</i>	Myalgie
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	
<i>Häufig</i>	häufiges Wasserlassen
<i>Selten</i>	Harnverhalt
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	
<i>Häufig</i>	sexuelle Funktionsstörung (z.B. verzögerte oder ausbleibende Ejakulation, Anorgasmie), Hyperprolaktinämie
<i>Selten</i>	Galaktorrhoe
<i>Häufigkeit nicht bekannt</i>	Priapismus
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
<i>Häufigkeit nicht bekannt</i>	Schüttelfrost, Fieber

¹ siehe Abschnitt 4.3

² siehe Abschnitt 4.4

³ schien nach Absetzen von Fluoxetin reversibel zu sein. Einige Fälle waren möglicherweise durch eine Störung der Sekretion des antidiuretischen Hormons verursacht. Die meisten Berichte betrafen ältere Patienten, Patienten, die Diuretika einnahmen oder Patienten, die aus anderen Gründen einen Volumenmangel hatten. Auch mit Verwirrung und Krampfanfällen verbunden

⁴ Fälle von suizidalen Gedanken oder suizidalem Verhalten wurden während der Therapie mit Fluoxetin oder kurze Zeit nach Beendigung der Behandlung 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 länger bestehen bleiben (siehe Abschnitt 4.4). Es wird daher geraten, wenn eine Behandlung mit Positivum Kapseln nicht mehr erforderlich ist, die Dosis schrittweise zu reduzieren (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Über leichten Anstieg des diastolischen Blutdrucks sowie von Tachykardie und von Bradykardie wurde berichtet.

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

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
 Inst. Pharmakovigilanz
 Traisengasse 5
 AT-1200 WIEN
 Fax: + 43 (0) 50 555 36207

Website: <http://www.basq.gv.at/>

anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

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

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

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Selektive Serotoninwiederaufnahmehemmer,
ATC-Code: N06AB03

Fluoxetin ist ein selektiver kompetitiver Hemmer der 5HTA-(Serotonin)-Aufnahme im präsynaptischen Spalt; es übt nur geringe oder keine Wirkungen auf die Wiederaufnahmemechanismen für Norepinephrin, Dopamin oder Acetylcholin aus. Der Hauptmetabolit Norfluoxetin ähnelt dem Grundmolekül in seiner Wirksamkeit.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Fluoxetin wird nach oraler Gabe gut resorbiert. Die Bioverfügbarkeit wird durch eine Nahrungsaufnahme nicht beeinflusst.

Die Substanz wird stark an Plasmaprotein gebunden (etwa 95 %) und hat ein hohes Verteilungsvolumen (V_d 20 - 40 l/kg).

Fluoxetin hat ein nichtlineares pharmakokinetisches Profil mit First-pass-Effekt. Die maximale Plasmakonzentration wird im allgemeinen 6 - 8 h nach Verabreichung erreicht. Es wird primär in der Leber durch Demethylierung zum aktiven Metaboliten Norfluoxetin (Demethylfluoxetin) metabolisiert.

Die Eliminationshalbwertszeit beträgt etwa 4 Tage (2 - 7 Tage) für Fluoxetin und etwa 7 - 9 Tage (4 - 15 Tage) für Norfluoxetin. Die langen Halbwertszeiten bewirken, dass die Substanz bis zu 4 - 5 Wochen nach dem Absetzen noch im Körper vorliegt. Die Ausscheidung erfolgt überwiegend (etwa 65 %) über die Nieren.

Fluoxetin geht in die Muttermilch über.

Die kinetischen Parameter sind bei gesunden älteren Patienten gleich jenen von gesunden jungen Patienten.

Bei Patienten mit leichter, mittlerer und kompletter (Anurie) Niereninsuffizienz ist die Pharmakokinetik nach Einmalgabe im Vergleich mit gesunden Probanden nicht verändert. Nach wiederholter Gabe wird jedoch gelegentlich ein Anstieg der Steady-State-Plasmakonzentrationen beobachtet.

Bei Leberinsuffizienz (Alkoholzirrhose) sind die Halbwertszeiten von Fluoxetin um 7 Tage, von Norfluoxetin um 12 Tage verlängert. Die Dosis sollte bei diesen Patienten reduziert werden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Fluoxetin ist von geringer akuter Toxizität. Chronische Toxizitätsstudien ergaben eine induzierbare reversible Phospholipidose, die derjenigen entspricht, die auch bei anderen amphiphilen kationischen Substanzen (z.B. Amiodaron, Imipramin) beobachtet wurden. Die klinische Bedeutung dieser Wirkung ist nicht belegt. Sie sollte jedoch beim Auftreten von Atembeschwerden in Betracht gezogen werden.

In Tierstudien zeigte Fluoxetin keine Zeichen von Mutagenität, Kanzerogenität oder Teratogenität. Fertilitätsstudien an Ratten in Dosierungen bis zu 9 - 12,5 mg/kg/Tag zeigten keinen Effekt auf die Fertilität, doch war die neonatale Überlebensrate leicht reduziert (vermutlich aufgrund der verminderten Nahrungsaufnahme des Muttertieres und der dadurch verminderten Gewichtszunahme).

Studien an ausgewachsenen Tieren

In einer 2-Generationen-Ratten-Reproduktions-Studie führte Fluoxetin nicht zu negativen Effekten auf das Paarungsverhalten oder die Fertilität von Ratten, war nicht teratogen, und hatte keinen Einfluss auf Wachstum, Entwicklung oder die reproduktiven Parameter der Nachkommen. Die Konzentrationen in der Nahrung lieferten Dosen die ungefähr 1,5; 3,9 und 9,7 mg Fluoxetin/kg Körpergewicht entsprachen. Männliche Mäuse, die für 3 Monate täglich Fluoxetin-Dosen, über die Nahrung erhielten, die ungefähr 31 mg/kg Körpergewicht entsprachen, zeigten eine Abnahme des Hodengewichts und eine Hypospermatogenese.

Allerdings überstieg diese Dosis die maximale Tagesdosis (MTD), da signifikante Symptome von Toxizität beobachtet wurden.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Mikrokristalline Cellulose, Gelatine, hochdisperse Kieselsäure, Lactose-Monohydrat, Magnesiumstearat, Farbstoffe der Kapselhülle (E 104, E 132, E 171, E 172).

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

4 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern. Blisterpackung im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/PVDC/- Aluminium-Blisterpackungen.
Packungsgrößen: 14 und 28 Stück.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

WABOSAN Arzneimittelvertriebs GmbH, 1210 Wien

8. ZULASSUNGSNUMMER

1 - 22958

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 29. März 1999

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 29. März 2004

10. STAND DER INFORMATION

Juni 2013

Rezeptpflicht/Apothekenpflicht

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.