

Fluoxetin-Mepha/- Dispersible

Mepha Pharma AG

Zusammensetzung

Wirkstoff: Fluoxetinum ut Fluoxetini hydrochloridum.

Hilfsstoffe:

Kapseln: Color: E 132, E 104. Excipients pro Capsula.

Tabletten: Aromatica, Saccharinum natricum, Excipients pro compresso.

Galenische Form und Wirkstoffmenge pro Einheit

1 Kapsel enthält: 20 mg Fluoxetinum ut Fluoxetini hydrochloridum.

1 dispergierbare Tablette mit Bruchrille enthält: 20 mg Fluoxetinum ut Fluoxetini hydrochloridum.

Indikationen/Anwendungsmöglichkeiten

Fluoxetin ist zur Behandlung von Depressionen unterschiedlicher Genese und Bulimia nervosa geeignet.

Dosierung/Anwendung

Depression

Die empfohlene Tagesdosis beträgt 20 mg Fluoxetin.

Obwohl Fluoxetin in klinischen Prüfungen bis zu 80 mg/Tag gegeben wurde, war der klinische Effekt bei 20 mg/Tag mit dem bei der höheren Dosierung vergleichbar. Falls in Einzelfällen erforderlich, kann die Dosis nach einigen Wochen schrittweise (20 mg) erhöht werden. Die Höchstdosis beträgt 80 mg Fluoxetin pro Tag.

Überschreitet die Tagesdosis 20 mg, so sollte sie während des Tages verteilt (z.B. morgens und abends) werden.

In speziellen Fällen (siehe unten) kann zur Dosisreduktion die Verabreichungsfrequenz reduziert werden, z.B. 20 mg jeden 2. Tag.

Bulimia nervosa

Die empfohlene Dosis beträgt 60 mg pro Tag.

Korrekte Art der Einnahme

Fluoxetin kann unabhängig von der Nahrung eingenommen werden.

Die dispergierbaren Tabletten (teilbar) können entweder direkt, ganz oder als Hälfte, oder dispergiert in ca. 100 ml Wasser, eingenommen werden.

Spezielle Dosierungsanweisungen

Eine Behandlung von Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren wird nicht empfohlen (siehe «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen»).

Bei älteren Patienten und Patienten mit geringem Körpergewicht sollten 60 mg Fluoxetin pro Tag nicht überschritten werden; es werden niedrigere Dosen empfohlen.

Niereninsuffizienz: Bei Niereninsuffizienz kommt es unter mehrfacher Verabreichung von Fluoxetin zu einer Kumulation, welche im Allgemeinen eine Dosisanpassung erfordert.

Leberinsuffizienz: Aufgrund des verlängerten Metabolismus von Fluoxetin muss die vorgesehene Dosis reduziert werden. Das heisst z.B. 20 mg jeden 2. Tag.

Komedikation: Eine tiefere oder weniger häufige Dosis sollte in Betracht gezogen werden bei Patienten, welche mehrere Arzneimittel einnehmen.

Absetzsymptome bei Beendigung der Behandlung mit einem SSRI: Bei abruptem Absetzen der Behandlung mit SSRI sind Entzugssymptome mitgeteilt worden, wenn auch die verfügbaren Befunde nicht darauf hindeuten, dass dies auf Abhängigkeit zurückzuführen ist. Zu den häufigen Symptomen zählen Schwindel, Schlafstörungen, Parästhesien, Kopfschmerzen, Angst und Übelkeit; die Mehrzahl dieser Reaktionen ist leicht und selbstbegrenzend. Das Absetzen von Fluoxetin war assoziiert mit solchen Symptomen. Daher soll bei Beendigung einer Behandlung mit Fluoxetin-Mepha die Dosis schrittweise reduziert werden, um das Risiko von Absetzerscheinungen zu verringern (siehe auch «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen: Absetzreaktionen bei Beendigung einer Behandlung mit einem Serotoninwiederaufnahmehemmer»).

Kontraindikationen

Überempfindlichkeit gegenüber Fluoxetin oder einem der in Fluoxetin-Mepha enthaltenen Hilfsstoffe. Bei

akuten manischen Zuständen sollte eine Therapie mit Fluoxetin nicht initiiert werden.

MAO-Hemmer (irreversible und reversible): Die gemeinsame Verwendung von Fluoxetin und MAO-Hemmern muss vermieden werden. Bei gemeinsamer Gabe von Fluoxetin und MAO-Hemmern oder serotonergen Antidepressiva (wie z.B. Clomipramin, Präparate mit *Hypericum perforatum*) wurde über schwerwiegende Reaktionen berichtet.

Zu den Symptomen einer Wechselwirkung mit einem MAO-Hemmer 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.

Da Fluoxetin und sein aktiver Metabolit eine lange Halbwertszeit aufweisen, sollte zumindest ein Abstand von 5 Wochen (ca. 5 Halbwertszeiten von Norfluoxetin) zwischen dem Absetzen von Fluoxetin-Mepha und dem Beginn der Therapie mit MAO-Hemmern eingehalten werden. Die Verabreichung von MAO-Hemmern innerhalb von 5 Wochen nach dem Absetzen von Fluoxetin-Mepha kann das Risiko von schweren Nebenwirkungen erhöhen. Todesfälle wurden berichtet, nachdem MAO-Hemmer kurzfristig nach dem Absetzen von Fluoxetin eingenommen wurden.

Falls Fluoxetin chronisch und/oder in hoher Dosierung verschrieben wird, sollte ein längeres Intervall in Betracht gezogen werden.

Die Behandlung mit Fluoxetin darf frühestens 2 Wochen nach Absetzen eines irreversiblen MAO-Hemmers oder einen Tag nach Absetzen eines reversiblen MAO-A-Hemmers beginnen.

Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen

Bei einer Depression besteht ein erhöhtes Risiko für Suizidgedanken, Selbstverletzungen und Suizid (oder mit Suizidversuch zusammenhängenden Ereignissen). Das Risiko bleibt bestehen, bis es zu einer vollständigen Remission kommt. Ein erhöhtes Risiko suizidaler Verhaltensweisen kann auch mit anderen psychiatrischen Erkrankungen assoziiert sein, für deren Therapie Fluoxetin-Mepha eingesetzt wird.

Eine Behandlung von Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren mit Fluoxetin-Mepha wird nicht empfohlen, da suizidale Verhaltensweisen (Suizidversuch und Suizidgedanken) sowie Feindseligkeit (vorwiegend Aggressivität, oppositionelles Verhalten und Wut) in klinischen Studien häufiger bei mit Antidepressiva behandelten Kindern und Jugendlichen beobachtet wurden, als bei denen, die mit Placebo behandelt wurden.

Obwohl ein kausaler Zusammenhang von Fluoxetin und dem Auftreten solcher Ereignisse bisher nicht nachgewiesen werden konnte, ergaben gepoolte Auswertungen von Studiendaten, dass suizidale Gedanken und/oder Verhaltensweisen im Vergleich zu Placebo bei Kindern und jungen Erwachsenen (im Alter <25 Jahre) unter Antidepressiva erhöht waren. Einem durch die Therapie begründeten Suizidrisiko steht das bekannte Risiko einer nicht ausreichend therapierten Depression gegenüber.

Begleitend zur Pharmakotherapie sollten Patienten engmaschig überwacht werden. Unabhängig vom Alter der Patienten sollten Ärzte ihre Patienten ermuntern, das Auftreten von deprimierenden Gedanken oder Gefühlen jederzeit mit dem Arzt zu besprechen.

Aus einer Analyse von kontrollierten Studien, in welche Erwachsene mit einer depressiven Episode nach ICD-10 Klassifikation (bzw. Major Depression Disorder MDD, nach DSM-IV Klassifikation) eingeschlossen worden waren, ergaben sich folgende Risikofaktoren für eine Suizidalität unter Placebo und Fluoxetin:

Vor Therapiebeginn:

- steigender Schweregrad der Depression;
- bestehende Suizidgedanken.

Während der Therapie:

- Verschlechterung der Depression;
- Entwicklung einer Insomnie (Schlaflosigkeit).

Eine schwerwiegende psychomotorische Aktivierung (zum Beispiel Agitation, Akathisie [siehe weiter unten unter «Akathisie/psychomotorische Unruhe»], Panik) während der Therapie mit Fluoxetin stellte ebenfalls einen Risikofaktor dar.

Werden solche Krankheitsbilder vor Therapiebeginn beobachtet oder treten diese während der Therapie auf, sollte eine verstärkte klinische Beobachtung oder die Umstellung der Therapie in Erwägung gezogen werden.

Eine Änderung des Therapieregimes einschliesslich einer möglichen Absetzung der Medikation sollte bei Patienten in Erwägung gezogen werden, deren Zustand sich stetig verschlechtert oder deren auftauchende Suizidgefährdung ausgeprägt ist, plötzlich einsetzt oder nicht zu den anfänglichen Symptomen des Patienten zählt. Die Patienten und die sie betreuenden Personen müssen auf das mögliche Auftreten von Suizidalität im Rahmen einer antidepressiven Therapie und auf die dringende

Notwendigkeit, den behandelnden Arzt in solchen Fällen aufzusuchen, aufmerksam gemacht werden.

Auch nach Abbruch der Behandlung müssen die Patienten gut überwacht werden, da solche Symptome sowohl als Zeichen eines Entzugs oder eines beginnenden Rückfalls auftreten können.

Andere psychiatrische Diagnosen als eine Depression können ebenfalls mit einem erhöhten Risiko von Suizidverhalten einhergehen.

Solche psychiatrische Diagnosen können auch im Rahmen einer Depression auftreten. Deshalb müssen bei diesen Erkrankungen die gleichen Vorsichtsmassnahmen bezüglich Suizidrisiko wie bei einer Depression beachtet werden.

Um das Risiko einer Überdosis zu verringern, sollte eine möglichst geringe, aber patientengerechte Tabletten- bzw. Kapselmenge verschrieben werden.

Manie/Hypomanie: Bis zum Einsetzen der antidepressiven Wirkung (1-3 Wochen) sind die Patienten ausreichend zu beobachten, auf das Auftreten von manischen und hypomanischen Symptomen. Wie alle Antidepressiva muss Fluoxetin abgesetzt werden, wenn ein Patient in eine manische Phase kommt.

Bei Studien aus den USA mit Fluoxetin traten bei 0,1% der Patienten mit Depression und bei 0,7% aller Patienten hypomanische oder manische Zustände auf.

Blutungen:

SSRIs und SNRIs, einschliesslich Fluoxetin, können das Blutungsrisiko, inklusive gynäkologischer und gastrointestinaler Blutungen, erhöhen (siehe «Unerwünschte Wirkungen»). Daher ist Vorsicht geboten bei Patienten, die Fluoxetin zusammen mit Antikoagulantien und/oder Arzneimitteln einnehmen, von denen bekannt ist, dass sie die Plättchenfunktion beeinflussen (z.B. NSAIDs, Acetylsalicylsäure, atypische Neuroleptika wie Clozapin, Phenothiazine, die meisten trizyklischen Antidepressiva) und bei Patienten mit bekannter Blutungsneigung.

Im Zusammenhang mit SSRIs gibt es Berichte über Hautblutungen wie Ekchymose und Purpura. Während der Behandlung mit Fluoxetin wurde gelegentlich über Ekchymosen berichtet.

Kardiovaskuläre Probleme: Bei Patienten mit Herz- oder Blutdruckproblemen sollten die üblichen Vorsichtsmassnahmen eingehalten werden (siehe «Unerwünschte Wirkungen»).

QT-Intervall-Verlängerung kann bei Fluoxetin Behandlung auftreten. Nach der Markteinführung wurden Fälle von QT-Intervall-Verlängerung und ventrikulärer Arrhythmie, einschliesslich Torsade de Pointes, berichtet. Vorsicht ist geboten, wenn Fluoxetin bei Patienten angewendet wird mit Erkrankungen wie angeborenes Long-QT-Syndrom, erworbenes Long-QT-Syndrom (z.B. aufgrund gleichzeitiger Anwendung eines Arzneimittels, das die QT-Intervall verlängert), sowie bei positiver Familienanamnese für QT-Intervall-Verlängerung oder in anderen klinischen Situationen, die für Arrhythmien prädisponieren (z.B. Hypokaliämie oder Hypomagnesiämie) oder bei erhöhter Fluoxetin-Exposition (z.B. bei Leberfunktionsstörungen).

Interaktionen/Serotoninsyndrom: Für MAO-Hemmer siehe «Kontraindikationen». In Kombination mit anderen serotonergen Wirkstoffen wie Triptanen, Lithium, L-Tryptophan und/oder neuroleptischen Arzneimitteln kann es in seltenen Fällen zu einem Serotoninsyndrom kommen. Die Symptomatik äussert sich in typischen Symptomen wie: Hyperreflexie, Tremor, Myoklonie, Rigor, mentale Veränderungen wie Unruhe, Angst, Verwirrung, Halluzinationen, Reizbarkeit bis zu Delirium und Koma, sowie Tachykardie, Blutdruckschwankungen, Hyperthermie, Übelkeit, Erbrechen, Durchfall.

Akathisie/psychomotorische Unruhe: Die Anwendung von Fluoxetin wurde mit der Entwicklung von Akathisien in Verbindung gebracht, die charakterisiert sind durch eine subjektiv unangenehme und als quälend erlebte Ruhelosigkeit und Notwendigkeit sich zu bewegen, oft zusammen mit einer Unfähigkeit still zu sitzen oder still zu stehen. Dies tritt am ehesten während der ersten Behandlungswochen auf. Für Patienten, bei denen solche Symptome auftreten, kann eine Dosiserhöhung schädlich sein.

Absetzreaktionen bei Beendigung einer Behandlung mit einem Serotoninwiederaufnahmehemmer: Absetzreaktionen treten bei einer Beendigung der Behandlung häufig auf, besonders wenn die Behandlung plötzlich abgebrochen wird (siehe «Unerwünschte Wirkungen»). 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 Fluoxetin-Mepha die Dosis über einen

Zeitraum von mehreren Wochen oder Monaten schrittweise zu reduzieren, entsprechend den Bedürfnissen des Patienten (siehe «Dosierung/Anwendung: Absetzsymptome bei Beendigung der Behandlung mit einem SSRI»).

Ausschlag: Seit der Einführung von Fluoxetinhydrochlorid sind bei Patienten mit Ausschlägen systemische Krankheitsfälle, die möglicherweise mit Vaskulitis in Verbindung stehen, beobachtet worden. Diese Fälle treten zwar nur selten auf, können aber durch ihren Einfluss auf Lunge, Nieren oder Leber ernsthafte Folgen haben. Berichten zufolge können diese systemischen Erkrankungen auch zum Tod führen. Es wurde über anaphylaktische Erscheinungen z.B. mit Bronchospasmus, angioneurotischen Ödemen und Urtikaria berichtet.

Beim Auftreten eines Ausschlages oder anderer möglicherweise allergischer Phänomene, für welche keine andere Ursache identifiziert werden kann, sollte Fluoxetin abgesetzt werden.

Krampfanfälle: Krampfanfälle sind ein mögliches Risiko bei Antidepressiva. Daher sollte, wie bei anderen Antidepressiva, bei Patienten mit Krampfanfällen in der Vorgeschichte eine Behandlung mit Fluoxetin nur mit Vorsicht begonnen werden. Treten bei einem Patienten Krampfanfälle neu auf oder nimmt die Häufigkeit von Krampfanfällen zu, muss die Behandlung abgebrochen werden. Eine Behandlung mit Fluoxetin sollte bei Patienten mit instabilen Anfallsleiden/Epilepsie vermieden werden. Patienten mit einer gut eingestellten Epilepsie müssen sorgfältig überwacht werden.

Hyponatriämie: Fälle von Hyponatriämie (einige mit Natrium-Werten niedriger als 110 mmol/l) wurden berichtet. Die Mehrheit dieser Fälle fanden bei älteren Patienten und bei Patienten, welche mit Diuretika behandelt wurden, oder bei sonst Volumen-reduzierten Patienten statt (siehe «Unerwünschte Wirkungen»).

Glykämische Überwachung: Bei Patienten mit Diabetes mellitus trat Hypoglykämie während der Therapie mit Fluoxetin auf, und entwickelte sich Hyperglykämie nach dessen Absetzung. Die Dosierung von Insulin und oraler Antidiabetika muss eventuell angepasst werden, wenn eine Fluoxetin-Therapie begonnen oder beendet wird.

Physische und psychische Abhängigkeit: Wie bei der Verabreichung anderer ZNS-wirksamer Arzneimittel sollten Ärzte bei Ihren Patienten sorgfältig die Möglichkeit einer allfälligen Vorgeschichte von Arzneimittelabhängigkeit abklären, solche Patienten überwachen und sie betreffend Zeichen eines allfälligen Missbrauchs von Fluoxetin-Mepha (z.B. Entwicklung einer Toleranz, Dosiserhöhung, übermässige Nachfrage nach dem Arzneimittel) beobachten.

Elektrokrampftherapie: siehe «Interaktionen».

Johanniskraut (*Hypericum perforatum*): Unerwünschte Wirkungen können bei gleichzeitiger Anwendung von Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmern und pflanzlichen Präparaten, welche Johanniskraut enthalten, auftreten. Insbesondere kann zu einer Zunahme von serotonergen Wirkungen wie einem Serotoninsyndrom kommen.

Mydriasis: Es wurde über Fälle von Mydriasis im Zusammenhang mit Fluoxetin berichtet. Daher ist Vorsicht geboten bei der Verschreibung von Fluoxetin bei Patienten mit erhöhtem Augeninnendruck oder Patienten mit einem Risiko für ein akutes Engwinkelglaukom.

Wegen der langen Eliminationshalbwertszeiten der Muttersubstanz und ihrer Metaboliten spiegeln sich Dosisänderungen in den ersten Wochen nicht vollständig im Plasma wider, was die Endtitration einer evtl. zu verabreichenden Dosis und den eventuellen Abbruch der Therapie beeinträchtigt (siehe «Pharmakokinetik»). Die gleichen Überlegungen gelten auch für das mögliche Auftreten von Interaktionen.

Bei gleichzeitiger Therapie mit ZNS-wirksamen Substanzen ist Vorsicht bei der Dosierung geboten, da sich die gegenseitige Wirkung verstärken kann (siehe «Interaktionen»).

Da Fluoxetin stark an Plasmaproteine gebunden wird, kann die Gabe von Fluoxetin bei Patienten, die bereits ein anderes, ebenfalls stark an Plasmaproteine gebundenes Arzneimittel (z.B. orale Antikoagulantien, Digitoxin) einnehmen, zu einer Abweichung der Plasmakonzentrationen führen, die wiederum unerwünschte Reaktionen verursachen können (siehe «Interaktionen»).

Interaktionen

Die gleichzeitige Gabe von Fluoxetin mit anderen serotonergen Wirkstoffen (MAO-Inhibitoren, Triptane, L-Tryptophan, Lithium, trizyklische Antidepressiva, Präparate mit Johanniskraut u.a.) kann zu einem Serotoninsyndrom führen (siehe «Kontraindikationen» und «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen»).

Arzneimittel metabolisiert durch Cytochrom P450 2D6 Isoenzym: Da Fluoxetin das Potential hat, das Cytochrom P450-2D6 Isoenzym zu inhibieren, sollte eine gleichzeitige bzw. eine innerhalb 5 Wochen nach einer Fluoxetin- Therapie erfolgende Medikation, welche vor allem durch das Enzym P450-2D6 metabolisiert wird (z.B. Imipramin, Desipramin, Risperidon, Venlafaxin, Haloperidol, Clozapin, Flecainid, Propafenon), insbesondere jene mit schmalen therapeutischem Index, einschleichend eingeleitet werden, oder es sollte eine niedrigere Dosierung gewählt werden.

Arzneimittel metabolisiert durch CYP3A4 oder CYP2C: Es wurden Änderungen des Blutspiegels von

Alprazolam, Carbamazepin, Diazepam oder Phenytoin und in einigen Fällen Symptome von Toxizität beobachtet. Vorsichtiger Titrationsverläufe für das mitverschriebene Produkt und Überwachung des klinischen Status sollte in Betracht gezogen werden.

Proteinbindung: Da Fluoxetin stark an Plasmaprotein gebunden wird, kann die Einnahme von Fluoxetin zusätzlich zu einem anderen Arzneimittel, welches stark an Protein gebunden wird, die Plasmakonzentration jedes einzelnen dieser Arzneimittel ändern.

In einigen Fällen sind Interaktionen mit Digoxin beschrieben worden. Bei gleichzeitiger Verabreichung von Fluoxetin mit Digoxin empfiehlt es sich deshalb, den Digoxin-Spiegel zu überprüfen.

Warfarin und andere orale Antikoagulantien: Über geänderte anti-koagulierende Effekte (Laborwerte und/oder klinische Zeichen und Symptome) ohne klares Erscheinungsbild aber mit erhöhter Blutung wurde selten berichtet, wenn Fluoxetin zusammen mit Warfarin verabreicht wurde. Patienten, welche gleichzeitig ein Cumarinpräparat erhalten, sollten sorgfältig auf Koagulation überwacht werden, wenn eine Behandlung mit Fluoxetin begonnen oder beendet wird.

Elektrokonvulsive Therapie (ECT): Es gab Berichte von verlängerten epileptischen Anfällen bei Patienten auf ECT Behandlung unter Fluoxetin. Daher ist Vorsicht geboten.

Eliminationshalbwertszeit: Die langen Eliminationshalbwertszeiten von Fluoxetin und seines Hauptmetaboliten, Norfluoxetin können potentiell nach Absetzen von Fluoxetin Auswirkungen haben, wenn Arzneimittel verschrieben werden, welche Wechselwirkungen mit einer der Substanzen haben.

Tryptophan

Eine gleichzeitige Gabe von L-Tryptophan soll ebenfalls nicht erfolgen. Zu dem Risiko eines Serotoninsyndroms siehe «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen». Von der gleichzeitigen Verabreichung wird daher abgeraten.

Zentraldämpfende Pharmaka

Zentraldämpfende Pharmaka können durch Fluoxetin-Mepha in ihrer Wirkung verstärkt werden. Des Weiteren kann es zu einer Erhöhung des Plasmaspiegels anderer Antidepressiva bei Kombination mit Fluoxetin-Mepha kommen.

Lithium

Fluoxetin kann den Lithium-Spiegel erhöhen, er sollte daher häufiger kontrolliert werden, wenn beide Substanzen gleichzeitig verabreicht werden. Zu dem Risiko eines Serotoninsyndroms siehe «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen».

Alkohol

Alkohol ist während der Behandlung zu meiden, obwohl es in speziellen Untersuchungen zu keiner Verstärkung der Alkoholwirkung durch Fluoxetin gekommen ist.

Weitere, häufig begleitend eingenommene Substanzen

Bisher wurden bei gleichzeitiger Gabe von Alkohol, Barbituraten, anderen Beruhigungs- und Schlafmitteln und Thiazid-Diuretika, Blutdruck- und Schmerzmitteln, Schilddrüsenhormonen, Antihistaminika, Antibiotika, Cimetidin und anderen magensäurehemmenden Präparaten keine Wechselwirkungen beobachtet.

Johanniskraut (Hypericum perforatum)

Unerwünschte Wirkungen können bei gleichzeitiger Anwendung von Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmern und pflanzlichen Präparaten, welche Johanniskraut enthalten, auftreten.

Schwangerschaft/Stillzeit

Schwangerschaft

Die Ergebnisse mehrerer epidemiologischer Studien zur Untersuchung des Risikos einer Fluoxetin Exposition in der Frühschwangerschaft waren inkonsistent und haben bislang keinen schlüssigen Beleg für ein erhöhtes Risiko kongenitaler Fehlbildungen erbracht. Jedoch weist eine Meta-Analyse auf ein mögliches Risiko kardiovaskulärer Defekte bei Kindern hin, deren Mütter im ersten Trimenon der Schwangerschaft Fluoxetin erhalten hatten, im Vergleich zu Kindern, deren Mütter kein Fluoxetin erhalten hatten.

Dennoch sollte Fluoxetin während der Schwangerschaft nur dann angewendet werden, wenn dies klar notwendig ist.

Speziell ist am Ende der Schwangerschaft Vorsicht geboten, da nach Einnahme von Fluoxetin bzw. anderen selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern bei einigen Neugeborenen folgende Absetzsymptome auftraten: Ess- und Schlafstörungen, Atmungsschwierigkeiten, Krampfanfälle, Temperaturschwankungen, Hypoglykämie, Tremor, Muskelhypotonie, Hyperreflexie, Emesis, vorübergehende Nervosität, abnormale Reizbarkeit und anhaltendes Weinen.

Neugeborene, deren Mütter in der späten Schwangerschaft selektive Serotonin-

Wiederaufnahmememmer (SSRI) einnahmen, können ein erhöhtes Risiko für eine persistierende pulmonale Hypertonie des Neugeborenen (PPHN) haben.

Stillzeit

Fluoxetin wird in menschliche Milch ausgeschieden. Falls eine Behandlung mit Fluoxetin-Mepha notwendig ist, soll abgestillt werden.

Wehen und Niederkunft

Der Effekt von Fluoxetin auf Wehen und Entbindung beim Mensch ist nicht bekannt.

Wirkung auf die Fahrtüchtigkeit und auf das Bedienen von Maschinen

Da unter Fluoxetin über Schläfrigkeit und Schwindel berichtet wurde, ist Vorsicht geboten bei der Teilnahme am Strassenverkehr oder Bedienen von Maschinen, bis die individuelle Reaktion auf das Präparat ersichtlich ist. Die gleichzeitige Einnahme von Alkohol und oder anderen Arzneimitteln (siehe «Interaktionen») führt zu einer zusätzlichen Beeinträchtigung der Reaktionsbereitschaft und Psychomotorik. Die Patienten sollten auf diese Gefahr entsprechend aufmerksam gemacht werden.

Unerwünschte Wirkungen

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen bei Patienten, die mit Fluoxetin behandelt wurden, waren Kopfschmerzen, Übelkeit, Schlaflosigkeit, Müdigkeit und Diarrhö.

Die nachfolgende Liste beinhaltet Nebenwirkungen aus klinischen Studien (n=9297) sowie aus Spontanberichten. Einige dieser Nebenwirkungen entsprechen den Nebenwirkungen anderer SSRIs.

Häufigkeitseinteilung:

Sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$) und gelegentlich ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10'000$, $< 1/1000$), sehr selten ($< 1/10'000$).

Blut- und Lymphsystem

Selten: Thrombozytopenie, Leukopenie, Pancytopenie.

Erkrankungen des Immunsystems

Selten: Anaphylaktische Reaktionen, Serumkrankheit.

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Häufig: Verminderter Appetit (einschliesslich Anorexie), Gewichtsverlust.

Selten: Hyponatriämie

Reversible inadäquate ADH Sekretion mit Hyponatriämie und Hirnödemen (meist bei älteren Patienten und Diuretikabehandlung) wurde berichtet.

Hypoglykämie wurde berichtet (siehe «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen»).

Hypokaliämie wurde berichtet.

Psychiatrische Erkrankungen

Sehr häufig: Schlaflosigkeit (15,0%).

Häufig: Angst, Nervosität, Unruhe, Anspannung, Libidoverminderung (einschliesslich Libidoverlust), Schlafstörungen, abnormale Träume (einschliesslich Alpträume).

Gelegentlich: Depersonalisation, gesteigerte Stimmung, euphorische Stimmung, abnormale Gedanken, abnormaler Orgasmus (einschliesslich Anorgasmie), Zähneknirschen.

Selten: manische/hypomanische Reaktion, Halluzinationen, Agitiertheit.

Verwirrtheit wurde berichtet.

Erkrankungen des Nervensystems

Sehr häufig: Kopfschmerzen (19,9%).

Häufig: Aufmerksamkeitsstörung, Schwindel, Geschmacksstörungen, Lethargie, Schläfrigkeit (einschliesslich Hypersomnie und Sedation), Tremor.

Gelegentlich: Psychomotorische Hyperaktivität, Dyskinesie, Ataxie, Gleichgewichtsstörungen, Myoklonus, Synkopen.

Selten: Krampfanfälle, Akathisie, buccoglossales Syndrom, Koma.

Sehr selten: Gedächtnisstörungen.

Serotonin-Syndrom wurde berichtet.

Augenerkrankungen

Häufig: Sehstörungen.

Gelegentlich: Mydriasis.

Herzerkrankungen

Häufig: Herzklopfen. QT-Intervall-Verlängerung im EKG (QTcF \geq 450 msec basierend auf EKG-Messungen von klinischen Studien)

Gelegentlich: Angina Pectoris, Myokardinfarkt, Tachykardie (siehe «Überdosierung»).

Selten: Reizleitungs- bzw. Reizbildungsstörungen des Herzens.

Selten wurde in klinischen Studien über Fälle von ventrikulärer Arrhythmie, einschliesslich Torsade de Pointes, berichtet.

Gefässerkrankungen

Häufig: Erröten.

Gelegentlich: Hypotonie.

Selten: Vasculitis, Vasodilatation, Thrombophlebitis.

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Häufig: Gähnen.

Gelegentlich: Dyspnoe.

Selten: Pharyngitis.

Nasenbluten wurde berichtet.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Sehr häufig: Diarrhö (11,0%), Übelkeit (18,5%).

Häufig: Erbrechen, Dyspepsie, Mundtrockenheit.

Gelegentlich: Dysphagie.

Selten: Schmerzen der Speiseröhre.

Sehr selten: Pankreatitis.

Gastrointestinale Blutungen, einschliesslich Ösophagusvarizenblutung, Blutungen von Zahnfleisch und Mund, Erbrechen von Blut, Blutstuhl, Hämatome (intraabdominal, peritoneal), Blutungen (anal, ösophageal, gastrisch, gastrointestinal (oberer und unterer Gastrointestinaltrakt), hämorrhoidal, peritoneal, rektal), hämorrhagische Diarrhö und Enterokolitis, hämorrhagische Divertikulitis, hämorrhagische Gastritis, Teerstuhl und hämorrhagisches Ulkus (ösophageal, gastrisch, duodenal), wurden gemeldet.

Leber- und Gallenerkrankungen

Häufig: abnorme Leberfunktionstests.

Sehr selten: Hepatitis.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Häufig: Hautausschlag, Urtikaria, Pruritus, Hyperhidrose.

Gelegentlich: Alopezie, erhöhte Neigung zu Blutergüssen, kalter Schweiß. Exantheme, die sehr selten von systemischen Begleiterscheinungen wie Gelenksbeschwerden, Adenopathie und Fieber begleitet sein können.

Selten: Angioödem, Ekchymosen, Lichtempfindlichkeitsreaktion.

Erythema multiforme wurde berichtet, das zum Stevens-Johnson-Syndrom führen kann, oder toxische epidermale Nekrolyse (Lyell-Syndrom).

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

Gelegentlich: Muskelzuckungen.

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Häufig: Häufiges Wasserlassen (einschliesslich Pollakisurie).

Gelegentlich: Dysurie.

Selten: Harnverhalten.

Blasenentleerungsstörungen wurden berichtet.

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Häufig: gynäkologische Blutungen, erektile Dysfunktion, Ejakulationsstörungen.

Gelegentlich: sexuelle Funktionsstörungen (gelegentlich anhaltend nach Absetzen der Therapie).

Selten: Hyperprolaktinämie (Amenorrhö, Brustvergrösserung, etc.), Galaktorrhö.

Priapismus wurde berichtet.

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Sehr häufig: Müdigkeit (12,8%) (einschliesslich Asthenie).

Häufig: Nervositätsgefühl, Schüttelfrost.

Gelegentlich: Unwohlsein, Unbehagen, Hitzegefühl, Kältegefühl.

Systemische Symptome, die wahrscheinlich auf eine Vasculitis zurückzuführen sind, wurden sehr selten bei Patienten mit Hautausschlägen berichtet, in diesem Zusammenhang wurden Todesfälle gemeldet.

Ob diese systemischen Nebenwirkungen und die Hautausschläge eine gemeinsame zugrundeliegende Ursache haben, oder verschiedener Pathogenese sind, ist nicht bekannt. Immunbiologische Zusammenhänge konnten bisher nicht gefunden werden.

Überdosierung

Symptome

Fälle von Überdosierung von Fluoxetin allein haben gewöhnlich einen milden Verlauf. Symptome von Überdosierung: Übelkeit, Erbrechen, epileptische Anfälle, Herzfunktionsstörungen, welche von asymptomatischen Arrhythmien (einschliesslich AV-Knotenrhythmus und ventrikuläre Arrhythmien) oder EKG Veränderungen, die auf eine QTc-Zeit-Verlängerung hindeuten, bis zum kardialen Arrest (einschliesslich sehr seltener Fälle von Torsade de Pointes) reichen können, Lungenfunktionsstörungen und Anzeichen von verändertem ZNS-Zustand, welcher von Erregung bis Koma reichen kann. Tödlicher Ausgang, welcher mit Überdosierung von Fluoxetin allein in Zusammenhang gebracht wurde, war extrem selten.

Behandlung

Monitoring der kardialen und vitalen Parameter wird empfohlen, zusammen mit allgemeinen symptomatischen und unterstützenden Massnahmen. Es ist kein spezifisches Antidot bekannt. Forcierte Diurese, Dialyse, Hämo-perfusion und Austauschtransfusion werden kaum von Nutzen sein wegen des grossen Verteilvolumens von Fluoxetin. Bei der Behandlung einer Überdosierung sollte die Möglichkeit, dass mehrere Arzneimittel eingenommen wurden, in Betracht gezogen werden.

Eigenschaften/Wirkungen

ATC-Code: N06AB03

Fluoxetin ist ein Antidepressivum zur oralen Anwendung, das chemisch weder mit tri- oder tetracyclischen noch anderen Antidepressiva verwandt ist. Aus Tierstudien wird angenommen, dass Fluoxetin, anders als tricyclische Antidepressiva, keinen direkten Einfluss auf noradrenerge oder dopaminerge Neuronen hat.

Die klinische Wirkung dürfte auf einer Hemmung der Wiederaufnahme des Serotonins in die präsynaptischen Neuronen beruhen. Bei Probanden, die eine Woche lang 30 mg Fluoxetin pro Tag erhalten haben, nahm die Serotonin-Aufnahme durch Blutplättchen um mehr als 60% ab.

Pharmakokinetik

Absorption

Fluoxetin wird nach oraler Verabreichung gut resorbiert (mindestens 85%).

Plasmaspitzenpiegel treten 6 Stunden nach Verabreichung auf. Bei einmaliger oraler Verabreichung einer Dosis von 40 mg werden Plasmaspitzenpiegel in einem Bereich von 15 bis 55 ng/ml nach 6-8 Stunden beobachtet. Nach einer 30-tägigen Einnahme von 40 mg/Tag sind Plasmakonzentrationen von 91-302 ng/ml Fluoxetin und von 72-258 ng/ml Norfluoxetin beobachtet worden. Die Resorptionsgeschwindigkeit verlangsamt sich geringfügig bei gleichzeitiger Nahrungsaufnahme, das Ausmass der Resorption bleibt jedoch unverändert.

Metabolismus

Bei rund 3 bis 10% der gesunden Bevölkerung kommt es aufgrund eines genetischen Defektes zu einer Verringerung der Aktivität des Cytochrom-450-Isoenzym 2D6. Solche Personen werden als «poor metabolizers» von Substanzen wie Debrisoquin, Dextromethorphan und trizyklischen Antidepressiva bezeichnet. Viele Substanzen, darunter auch die meisten Antidepressiva wie etwa Fluoxetin und andere selektive Serotoninaufnahmehemmer, werden durch dieses Isoenzym metabolisiert; deshalb sind die pharmakologischen Eigenschaften und relativen Anteile der Metaboliten bei «poor metabolizern» verändert. Jedoch ist im Falle von Fluoxetin und seinen Metaboliten die Summe der Plasmakonzentrationen der 4 aktiven Enantiomere zwischen «poor» und «fast metabolizern»

vergleichbar.

Distribution

Das Verteilungsvolumen von Fluoxetin und des Desmethylmetaboliten von Fluoxetin (Norfluoxetin) beträgt 20 bis 45 Liter/kg Körpergewicht. Die Bindung an Serumprotein beträgt ca. 94,5%.

Elimination

Fluoxetin wird extensiv metabolisiert, sodass nur geringe Mengen unveränderter Muttersubstanz in den Harn ausgeschieden werden. Bei Untersuchungen mit radioaktiv markierter Substanz wurden nach 5 Wochen 60% der Radioaktivität im Harn und 16% in den Faeces wiederaufgefunden. Ein bekannter Metabolit ist das Desmethylfluoxetin Norfluoxetin, das ebenfalls die Aufnahme von Serotonin selektiv hemmt.

Bei gesunden Probanden beträgt die Halbwertszeit von Fluoxetin 4-6 Tage, die des Desmethylmetaboliten (Norfluoxetin) 4-16 Tage.

Die Plasmaclearance beträgt für Fluoxetin etwa 20 Liter/Std. und für Desmethylfluoxetin etwa 9 Liter/Std.

Bereich der optimalen Wirkkonzentration im Plasma

Ein Steady state der Plasmakonzentrationen wird nach 2-3 Wochen erreicht. Wirksame oder messbare Serumspiegel bleiben nach Absetzen des Arzneimittels noch während 5 Halbwertszeiten bestehen.

Die erreichten steady-state-Spiegel sind proportional der Dosierung, variieren aber von Patient zu Patient beträchtlich.

Kinetik spezieller Patientengruppen

Die pharmakokinetischen Profile von *älteren* Probanden wichen – bei Einmaldosierung – von jenen junger Probanden nicht signifikant ab.

Bei *Niereninsuffizienz* kommt es unter mehrfacher Verabreichung von Fluoxetin zu einer Kumulation, welche im Allgemeinen eine Dosisanpassung erfordert.

Bei Patienten mit fortgeschrittener *Leberzirrhose* ist die Elimination von Fluoxetin deutlich vermindert. Die Halbwertszeit von Fluoxetin verlängert sich im Durchschnitt auf 7,6 (üblicherweise 4-6 Tage), die von Norfluoxetin auf 12 Tage (üblicherweise 4-16 Tage).

In all diesen 3 Situationen wird eine Dosisanpassung empfohlen (siehe «Dosierung/Anwendung»).

Bis jetzt liegen keine Daten am Menschen über die Verteilung von Fluoxetin in Liquor oder über den plazentaren Übergang vor.

Präklinische Daten

Es gibt keine Hinweise auf Karzinogenität oder Mutagenität aus *In-vitro*- oder Tierstudien. Bei adulten Tieren wurde keine Beeinträchtigung der Fertilität bei Dosierungen bis zu 12,5 mg/kg/Tag (ungefähr 1,5-fache maximal beim Menschen empfohlene Dosis in mg/m²) beobachtet.

Reproduktionstoxikologie

Embryofetale Entwicklungsstudien an Ratten und Kaninchen haben nach Verabreichung von bis zu 12,5 bzw. 15 mg/kg/Tag (des 1,5- bzw. 3,6-fachen der maximal empfohlenen Dosis beim Menschen [MRHD] von 80 mg auf mg/m² Basis) während der gesamten Organogenese keine Befunde für eine Teratogenität ergeben. In Reproduktionsstudien an Ratten kam es jedoch zu einer Zunahme der Anzahl der togeborenen Jungen, einer Abnahme des Gewichts der Jungen und einer Erhöhung der Sterblichkeit der Jungen während der ersten 7 Tage postpartum, wenn die Muttertiere während der Gestation 12 mg/kg/Tag (das 1,5-fache der MRHD auf mg/m²-Basis) oder 7,5 mg/kg/Tag (das 0,9-fache der MRHD auf mg/m²-Basis) während der Gestation und Laktation erhielten. Bei den überlebenden Nachkommen von Ratten, die während der Gestation mit 12 mg/kg/Tag behandelt wurden, ergaben sich keine Befunde für eine Entwicklungsneurotoxizität. Die No-Effect-Dosis für die postpartale Rattenmortalität betrug 5 mg/kg/Tag (das 0,6-fache der MRHD auf mg/m²-Basis).

Sonstige Hinweise

Haltbarkeit

Das Arzneimittel darf nur bis zu dem auf der Packung mit «EXP» bezeichneten Datum verwendet werden.

Besondere Lagerungshinweise

Fluoxetin-Mepha Dispersible Tabletten in der Originalverpackung bei Raumtemperatur (15-25 °C) lagern.

Fluoxetin-Mepha Kapseln in der Originalverpackung und nicht über 25 °C lagern.

Für Kinder unerreichbar aufbewahren!

Zulassungsnummer

54049, 57235 (Swissmedic).

Packungen

Kapseln zu 20 mg: 14, 30 und 100 (B).

Dispergierbare Tabletten (teilbar) zu 20 mg: 10, 30, 100 (B).

Zulassungsinhaberin

Mepha Pharma AG, Basel.

Stand der Information

September 2014.

Interne Versionsnummer: 6.2