

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Fluoxone Divule 20 mg, comprimés enrobés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé enrobé contient de l'hydrochlorure de fluoxétine, équivalent à 20 mg de fluoxétine.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé enrobé.

Comprimé ovale avec un enrobage en gélatine vert/ et ivoire.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Adultes :

Épisodes dépressifs majeurs.

Enfants et adolescents de 8 ans et plus :

Episode dépressif majeur modéré à sévère, si la dépression ne répond pas au traitement thérapeutique après 4–6 séances. Des antidépresseurs ne devraient être proposés aux enfants ou aux jeunes personnes présentant une dépression modérée à sévère qu'en combinaison avec un traitement psychologique concurrent.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

Épisodes dépressifs majeurs

Adultes et personnes âgées : la dose recommandée est de 20 mg par jour. La dose devrait être réévaluée et ajustée si nécessaire dans les 3 à 4 semaines suivant le début du traitement et après, pour autant que cela soit jugé cliniquement approprié. Même si les effets indésirables potentiels peuvent être plus élevés à des doses supérieures, la dose peut être graduellement revue à la hausse à concurrence de maximum 60 mg (voir section 5.1) chez certains patients, dont la réponse au traitement à 20 mg est insuffisante. Un soin particulier devrait être porté aux ajustements de posologie pour chaque patient individuel, de façon à maintenir les patients à la dose efficace la plus basse.

Les patients atteints de dépression devraient être traités pendant une période suffisante de minimum 6 mois, pour être certain qu'ils sont exempts de symptômes.

La dose recommandée peut être revue à la hausse ou à la baisse. Les doses de plus de 80 mg/jour n'ont pas fait l'objet d'une évaluation systématique.

Lorsque l'administration du médicament est stoppée, les substances actives persisteront dans l'organisme pendant des semaines. Il convient de tenir cela à l'esprit lors du lancement ou de l'arrêt du traitement.

Enfants et adolescents de 8 ans et plus (épisode dépressif majeur modéré à sévère) :

Le traitement devrait être initié et monitoré sous la surveillance d'un spécialiste. La dose de départ est de 10mg/jour, sous la forme d'un demi-comprimé enrobé. Des ajustements de dose devraient être effectués avec soin, sur une base individuelle, afin de maintenir le patient à la dose efficace la plus faible.

Après une ou deux semaines, la dose peut être portée à 20 mg/jour. L'expérience en matière d'essais cliniques avec des doses supérieures à 20 mg est minime. On ne dispose que de données limitées sur des traitements de plus de 9 semaines.

Enfants avec insuffisance pondérale :

En raison des niveaux de plasma supérieurs chez les enfants avec insuffisance pondérale, l'effet thérapeutique peut être atteint avec des doses moins élevées (voir section 5.2).

Pour les patients pédiatriques qui répondent au traitement, la nécessité d'un traitement continu après 6 mois devrait être réexaminée. Si aucun avantage clinique n'est atteint dans les 9 semaines, le traitement devrait être reconsidéré.

Personnes âgées :

Une précaution particulière est de mise en cas d'augmentation de la dose. D'une manière générale, la dose quotidienne ne devrait pas dépasser les 40 mg. La dose maximale recommandée est de 60 mg/jour.

Une dose moins élevée ou moins fréquente (ex : 20 mg tous les deux jours) devrait être envisagée chez les patients souffrant de déficience hépatique (voir section 5.2), ou chez les patients dont la médication concomitante pourrait interagir avec Fluoxone Divule (voir section 4.5).

Syndrome de sevrage observé lors de l'arrêt de la Fluoxétine:

La cessation abrupte devrait être évitée. Lors de l'arrêt du traitement à la fluoxétine, la dose devrait être graduellement réduite sur une période de minimum une à deux semaines, de façon à réduire le risque de réactions de sevrage (voir sections 4.4 et 4.8). Si des symptômes d'intolérance se produisent suite à une diminution de la dose ou suite à l'arrêt du traitement, on peut envisager de reprendre la dose préalablement prescrite. Par la suite, le médecin peut continuer à diminuer la dose, mais à un taux plus graduel.

Mode d'administration

Voie orale

La fluoxétine peut être administrée sous la forme d'une dose unique ou divisée, pendant ou entre les repas.

Une solution buvable est également disponible pour d'autres produits.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1
- L'administration concomitante des inhibiteurs irréversibles et non-sélectifs de la monoamine oxydase (ex. iproniazide) (voir les sections 4.4 et 4.5).
- L'administration concomitante du métoprolol, utilisé dans l'insuffisance cardiaque (voir section 4.5).

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Population pédiatrique - Enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans

Des comportements de type suicidaire (tentatives de suicide et idées suicidaires) et de type hostile (principalement agressivité, comportement d'opposition et colère) ont été plus fréquemment observés dans des essais cliniques chez les enfants et les adolescents traités avec des antidépresseurs par rapport à ceux traités par placebo. La fluoxétine ne devrait être utilisée chez les enfants et les adolescents âgés de 8 à 18 ans que dans le traitement d'un épisode dépressif majeur (c'est-à-dire caractérisé) modéré à sévère et il ne devrait pas être utilisé dans toute autre indication. Si, en cas de nécessité clinique, la décision de traiter est néanmoins prise, le patient devra faire l'objet d'une surveillance attentive pour détecter l'apparition des symptômes suicidaires. De plus, les données de tolérance à long terme chez les enfants et les adolescents, dont les effets sur la croissance, la maturation sexuelle et le développement cognitif, émotionnel et comportemental sont limitées (cf. section 5.3).

Dans une étude clinique de 19 semaines, un ralentissement de la courbe de croissance et de la courbe de poids a été observé chez les enfants et les adolescents traités à la fluoxétine (cf. section 4.8). Un effet sur la taille adulte finale n'a pas encore été établi. La possibilité d'un retard pubertaire ne peut pas être écartée (cf. sections 5.3 et 4.8). La croissance et le développement pubertaire (taille, poids et échelle de Tanner) devraient dès lors être surveillés pendant et après le traitement à la fluoxétine. En cas de ralentissement de la croissance ou du développement pubertaire, un pédiatre devrait être consulté.

Dans les essais pédiatriques, la manie et l'hypomanie ont été couramment rapportées (cf. section 4.8). Dès lors, une surveillance régulière pour l'occurrence de manie/hypomanie est recommandée. La fluoxétine devrait être stoppée chez un patient entrant en phase maniaque.

Il est essentiel que le prescripteur discute de façon approfondie des risques et des bénéfices du traitement avec l'enfant ou l'adolescent et/ou ses parents.

Rash et réactions allergiques : des rashes, des réactions anaphylactoïdes et des événements systémiques progressifs, parfois graves (impliquant la peau, les reins, le foie ou les poumons) ont été rapportés. Dès l'apparition d'un rash ou d'autres manifestation allergiques pour laquel aucune autre étiologie n'a pu être identifiée, l'arrêt de la fluoxétinen s'impose.

Convulsion : Lors d'un traitement antidépresseur, il existe un risque de convulsion. Par conséquent, comme avec d'autres antidépresseurs, le traitement par la fluoxétine doit être initié avec précaution chez les patients ayant des antécédents d'épilepsie. Le traitement devrait être interrompu chez tout patient présentant une crise d'épilepsie ou une augmentation de la fréquence de celles-ci. La fluoxétine devrait être évitée chez les patients présentant des états convulsifs/une

épilepsie instable; une surveillance étroite s'impose chez les patients présentant une épilepsie contrôlée (voir section 4.5).

Electroconvulsivothérapie(ECT) : de rares cas de crises épileptiques prolongées ont été rapportés chez des patients sous fluoxétine traités par électrochocs. Dès lors, une prudence particulière est recommandée.

Manie : les antidépresseurs devraient être utilisés avec prudence chez les patients ayant des antécédents de manie/hypomanie. Comme avec tous les antidépresseurs, la fluoxétine devrait être interrompue chez les patients présentant un état manique.

Fonction hépatique/rénale : la fluoxétine est largement métabolisée par le foie et éliminée par les reins. Une posologie inférieure, par exemple un jour sur deux, est recommandée lors d'une insuffisance hépatique significative. Chez les patients souffrant d'insuffisance rénale sévère (GFR < 10 ml/min), nécessitant une dialyse, et traités par la fluxoxétine à la posologie de 20 mg/jour pendant 2 mois, aucune différence de concentrations plasmatiques de fluoxétine ou norfluoxétine n'a été observée par rapport aux contrôles réalisés chez les patients avec une fonction rénale normale.

Tamoxifène : la fluoxétine, puissant inhibiteur du CYP2D6, peut entraîner une réduction des concentrations d'endoxifène, un des plus importants métabolites actifs du tamoxifène. Par conséquent, la fluoxétine doit être évitée, autant que possible, pendant le traitement par le tamoxifène (cf. rubrique 4.5).

Anomalies cardiovasculaires : des cas d'allongement de l'intervalle QT et d'arythmie ventriculaire, incluant des torsades de pointes, ont été rapportés depuis la commercialisation (voir les sections 4.5, 4.8 et 4.9).

La fluoxétine doit être utilisée avec précaution chez les patients présentant un QT long congénital, des antécédents familiaux d'allongement du QT ou d'autres conditions prédisposant aux arythmies (par exemple, hypokaliémie, hypomagnésémie, bradycardie, infarctus aigu du myocarde ou insuffisance cardiaque non contrôlée) une augmentation de l'exposition à la fluoxétine (par exemple insuffisance hépatique).

Si des patients présentant une pathologie cardiaques stabilisée sont traités, un contrôle de l'électrocardiogramme (ECG) doit être envisagé avant de débuter le traitement.

Si des signes d'arythmie cardiaque apparaissent pendant le traitement par la fluoxétine, le traitement doit être arrêté et un ECG doit être effectué.

Aucune anomalie de conduction ayant entraîné un blocage cardiaque n'a été observé dans l'ECG de 312 patients qui se sont vus administrer de la fluoxétine dans des essais cliniques en double aveugle. Toutefois, l'expérience clinique dans la maladie cardiaque aiguë est limitée. Dès lors, une prudence toute particulière est de mise.

Perte de poids : une perte de poids peut survenir chez des patients traités par la fluoxétine, mais cet amaigrissement est généralement proportionnel au poids corporel initial.

Diabète : chez les patients diabétiques, la glycémie peut être perturbée lors d'un traitement par ISRS. Des hypoglycémies au cours du traitement et des hyperglycémies à l'arrêt du traitement par fluoxétine ont été rapportées. La posologie de l'insuline et/ou du traitement antidiabétique oral devra éventuellement être ajustée.

Suicide/pensées suicidaires ou aggravation clinique : la dépression est associée à un risque accru de pensées suicidaires, de blessures volontaires et de suicide (comportement de type suicidaire). Ce risque persiste jusqu'à l'apparition d'une rémission significative. Étant donné qu'une amélioration peut ne pas survenir avant les premières semaines de traitement ou plus, les patients devraient être étroitement surveillés jusqu'à ce qu'une amélioration se manifeste. L'expérience clinique montre que le risque de suicide peut augmenter en tout début de guérison.

Les autres troubles psychiatriques pour lesquels la fluoxétine est prescrite peuvent également être associées à une augmentation du risque de comportement de type suicidaire. De plus, ces troubles peuvent être associés à un épisode dépressif majeur. Les patients traités pour ces autres troubles psychiatriques devront faire l'objet des mêmes précautions que celles concernant les patients traités pour épisode dépressif majeur.

Les patients ayant des antécédents de comportement de type suicidaire, ceux manifestant un degré important d'idées suicidaires avant l'instauration du traitement, sont connus pour présenter un risque supérieur de pensées suicidaires ou de tentatives de suicide, et doivent être étroitement surveillés pendant leur traitement.

Une mété-analyse d'études cliniques contrôlées versus placebo avec des antidépresseurs, chez des patients adultes avec désordres psychiatriques a montré un risque accru de comportement suicidaire avec les antidépresseurs, par rapport au placebo, chez des patients de moins de 25 ans.

Une surveillance étroite des patients et en particulier des patients présentant un risque élevé est nécessaire durant le traitement et plus spécialement en début de traitement et après un changement de dosage. Les patients (et les personnes qui s'occupent d'eux) doivent être alertés sur la nécessité de surveiller toute aggravation clinique, pensées suicidaire ou comportement suicidaire et changements inhabituels de comportement, et de demander un avis médical immédiatement si de tels symptômes apparaissent.

Acathisie/instabilité psychomotrice : l'utilisation de fluoxétine peut entraîner l'apparition d'une acathisie, caractérisée par une agitation perçue comme déplaisante ou pénible et le besoin d'être toujours en mouvement, auquel s'associe souvent une incapacité à rester assis ou debout tranquillement. Ces symptômes surviennent plutôt au cours des premières semaines de traitement. L'augmentation des doses peut être préjudiciable aux patients qui développent ces symptômes.

Syndromes de sevrage observés lors de l'arrêt du traitement au ISRS : des syndromes de sevrage en cas de suspension du traitement sont courants, en particulier si l'arrêt est brutal (cf. section 4.8). Dans des essais cliniques, des événements indésirables observés lors d'un arrêt du traitement sont survenus chez environ 60 % des patients, tant dans le groupe fluoxétine que dans le groupe placebo. Sur ces événements indésirables, 17 % dans le groupe fluoxétine et 12 % dans le groupe placebo étaient de nature sévère.

Le risque de symptômes de sevrage peut dépendre de plusieurs facteurs, parmi lesquels la durée et la dose du traitement et le rythme de diminution de la dose. Les étourdissements, les troubles sensoriels (dont la paresthésie), les troubles du sommeil (dont l'insomnie et les rêves intenses), l'asthénie, l'agitation ou l'anxiété, les nausées et/ou vomissements, tremblements et maux de tête sont les réactions les plus fréquemment rapportées. D'une manière générale, ces symptômes sont d'une intensité légère à modérée. Toutefois, chez certains patients, leur intensité peut être sévère. Ils se manifestent habituellement au cours des tout premiers jours suivant l'arrêt du traitement. Généralement, ces symptômes sont spontanément résolutifs et disparaissent habituellement dans les 2 semaines, bien que chez certains individus, ils puissent être prolongés (2-3 mois ou plus). Il est dès lors conseillé que la fluoxétine soit graduellement diminuée lors de l'arrêt du traitement

sur une période de minimum une à deux semaines, selon les besoins du patient (voir "Symptômes de sevrage observés lors de l'arrêt de la fluoxétine, (Section 4.2 Posologie et Méthode d'Administration).

Hémorragie : des cas d'anomalies de saignement cutané comme des ecchymoses et du purpura avec les ISRS ont été rapportés. Des ecchymoses ont été rapportées comme événement peu fréquent durant le traitement à la fluoxétine. D'autres manifestations hémorragiques (ex. hémorragies gynécologiques, saignements gastro-intestinaux et autres saignements cutanés ou muqueux) ont été rapportées en de rares occasions. Une attention particulière est recommandée chez les patients qui se voient administrer des ISRS, surtout chez ceux traités simultanément par des anticoagulants oraux, des médicaments connus pour altérer la fonction des plaquettes (ex. antipsychotiques atypiques comme la clozapine, les phénothiazines, la plupart des antidépresseurs tricycliques (ATC), l'aspirine, les AINS) ou d'autres médicaments pouvant augmenter le risque de saignements, ainsi que chez les patients ayant des antécédents de troubles hémostatiques (voir section 4.5).

Les ISRS et IRSNA peuvent augmenter le risque d'hémorragie du post-partum (voir rubriques 4.6, 4.8).

Mydriase : Des cas de mydriase ont été rapportés lors de l'utilisation de la fluoxétine ; c'est pourquoi, la prudence est de mise lors de la prescription de fluoxétine à des patients présentant une augmentation de la pression intra-oculaire ou à risque de glaucome à angle fermé aigu.

Millepertuis : une augmentation des effets sérotonergiques, comme dans le syndrome sérotoninergique, peut survenir lorsque des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine et des préparations contenant du millepertuis (*Hypericum perforatum*) sont utilisés de manière concomitante.

Syndrome sérotoninergique ou événements de type syndrome malin des neuroleptiques: un syndrome sérotoninergique ou des événements de type syndrome malin des neuroleptiques ont été rarement rapportés au cours d'un traitement par fluoxétine, en particulier lorsqu'ils sont administrés en combinaison avec d'autres sérotonergiques (entre autres L-tryptophane) et/ou des médicaments neuroleptiques. Ces syndromes pouvant engager le pronostic vital du patient, le traitement par la fluoxétine devrait être stoppé si de tels événements apparaissent (caractérisés par la présence concomitante de symptômes tels que l'hyperthermie, la rigidité, la myoclonie, l'instabilité autonome avec possible fluctuation rapide des signes vitaux, des changements de l'état mental incluant la confusion, l'irritabilité, l'agitation extrême évoluant en délire et en coma) et un traitement symptomatique d'appoint doit être initié.

Si un traitement concomitant avec d'autres agents sérotoninergiques est justifié sur le plan clinique, il est conseillé d'observer attentivement le patient, tout particulièrement pendant l'instauration du traitement et les augmentations de dose.

Inhibiteurs irréversibles non sélectifs des Monoamine Oxidase (ex. iproniazide): des cas de réactions graves et parfois de réactions fatales ont été rapportés chez des patients ayant reçu un ISRS en association avec un inhibiteur irréversible non sélectif de la monoamine oxidase (IMAO). Ces cas présentaient une ressemblance avec le syndrome sérotoninergique (qui peuvent être confondus avec (ou diagnostiqués comme) le syndrome malin des neuroleptiques). La cyproheptadine ou le dantrolène peuvent être bénéfiques chez les patients souffrant de telles réactions. Les symptômes d'une interaction médicamenteuse avec un IMAO sont caractérisés par l'hyperthermie, la rigidité, les myoclonies, la dysautonomie avec de possibles fluctuations rapides

des signes vitaux, des modifications de l'état mental qui comprennent la confusion, l'irritabilité, l'agitation extrême évoluant au délire et au coma.

Pour cette raison, la fluoxétine est contre-indiquée en combinaison avec un IMAO irréversible non sélectif (voir section 4.3). Etant donné que les effets de ce dernier persistent pendant deux semaines, un traitement de fluoxétine doit être démarré uniquement deux semaines après l'arrêt d'un IMAO irréversible non sélectif. De même, au moins cinq semaines doivent s'écouler après l'arrêt de la prise de fluoxétine avant de commencer un traitement avec un IMAO irréversible non sélectif.

Dysfonction sexuelle

Les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS)/inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (ou norépinéphrine) (IRSN) pourraient causer des symptômes de dysfonction sexuelle (voir rubrique 4.8). Des cas de dysfonction sexuelle dont les symptômes se sont prolongés malgré l'arrêt du traitement par des ISRS/IRSN ont été rapportés.

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Des études d'interactions ont uniquement été réalisées chez les adultes.

Demi-vie : les longues demi-vies d'élimination de la fluoxétine et de la norfluoxétine devraient être gardées à l'esprit (cf. section 5.2) lors des interactions médicamenteuses pharmacodynamiques ou pharmacocinétiques (ex. lorsqu'on passe de la fluoxétine à d'autres antidépresseurs).

Associations contre-indiquées

Inhibiteurs irréversibles non sélectifs des Monoamine Oxidase (ex. iproniazide) : des cas de réactions graves et parfois de réactions fatales ont été rapportés chez des patients ayant reçu un ISRS en association avec un inhibiteur irréversible non sélectif de la monoamine oxidase (IMAO). Ces cas présentaient une ressemblance avec le syndrome sérotoninergique (qui peuvent être confondus avec (ou diagnostiqués comme) le syndrome malin des neuroleptiques). La cyproheptadine ou le dantrolène peuvent être bénéfiques chez les patients souffrant de telles réactions. Les symptômes d'une interaction médicamenteuse avec un IMAO sont caractérisés par l'hyperthermie, la rigidité, les myoclonies, la dysautonomie avec de possibles fluctuations rapides des signes vitaux, des modifications de l'état mental qui comprennent la confusion, l'irritabilité, l'agitation extrême évoluant au délire et au coma.

Pour cette raison, la fluoxétine est contre-indiquée en combinaison avec un IMAO irréversible non sélectif (voir section 4.3). Etant donné que les effets de ce dernier persistent pendant deux semaines, un traitement de fluoxétine doit être démarré uniquement deux semaines après l'arrêt d'un IMAO irréversible non sélectif. De même, au moins cinq semaines doivent s'écouler après l'arrêt de la prise de fluoxétine avant de commencer un traitement avec un IMAO irréversible non sélectif.

Métoprolol utilisé dans l'insuffisance cardiaque : le risque de développer une bradycardie excessive par la prise de metoprolol peut être augmenté à cause de l'inhibition de son métabolisme par la fluoxétine (voir section 4.3).

Combinaisons non recommandées :

Tamoxifène : une interaction pharmacocinétique entre les inhibiteurs du CYP2D6 et le tamoxifène a été rapportée dans la littérature, montrant une diminution de 65-75% des taux

plasmatiques d'endoxifène, l'une des formes les plus actives du tamoxifène. Dans certaines études, une efficacité réduite du tamoxifène a été rapportée lors de l'utilisation concomitante de certains anti-dépresseurs ISRS. Etant donné qu'une diminution de l'effet du tamoxifène ne peut pas être exclue, l'administration concomitante avec les inhibiteurs puissants CYP2D6 (y compris la fluoxétine) doit être évitée autant que possible (cf. rubrique 4.4).

Alcool : au cours de tests spécifiques, la fluoxétine n'a pas entraîné d'élévation de l'alcoolémie ou d'augmentation des effets de l'alcool. Toutefois, l'alcool est déconseillé lors d'un traitement par ISRS.

IMAO-A dont le linézolide et le chlorure de méthylthioninium (bleu de méthylène): risque de syndrome sérotoninergique comprenant la diarrhée, la tachycardie, la transpiration, des tremblements, de la confusion ou le coma. Si l'association de la fluoxétine avec l'une de ces substances ne peut pas être évitée, une surveillance médicale étroite doit être entretenue et les agents concomitants doivent être initiés à partir de la plus petite dose recommandée (voir section 4.3 et 4.4).

Méquitazine : le risque d'effets indésirables (comme l'allongement de l'intervalle QT) peut être augmenté à cause de l'inhibition de son métabolisme par la fluoxétine.

Les combinaisons nécessitant des précautions :

Phénytoïne : des changements dans les concentrations plasmatiques ont été observés lors de l'association de la phénytoïne à la fluoxétine. Dans certains cas, des signes de toxicité sont apparus. Une titration conservative doit être enregistrée lors de l'administration de médicaments concomitants, ainsi qu'un suivi clinique.

Médicaments sérotoninergiques (lithium, tramadol et buprénorphine), triptans, tryptophane, sélégiline (IMAO-B), millepertuis (hypericum perforatum)) :

on a rapporté de légers syndromes sérotoninergiques lorsque des ISRS étaient administrés avec d'autres médicaments qui provoquent des effets sérotoninergiques. Donc, l'utilisation concomitante de la fluoxétine avec ces médicaments doit être initiée avec précaution, et doit être le sujet d'une surveillance médicale plus étroite et plus fréquente (voir section 4.4).

L'utilisation avec les triptans entraîne un risque additionnel de vasoconstriction artérielle coronaire et d'hypertension.

Lorsque la fluoxétine est utilisée en combinaison avec du lithium, un monitoring clinique plus étroit et plus fréquent est requis.

Allongement du QT : aucune étude pharmacocinétique et pharmacodynamique entre la fluoxétine et des traitements allongeant l'intervalle QT n'a été réalisée. Un effet cumulatif de la fluoxétine et de ces traitements ne peut pas être exclu. La prudence s'impose lors de l'administration concomitante de la fluoxétine et de traitements allongeant l'intervalle QT, comme des antiarythmiques de Classes IA et III, des antipsychotiques (par exemple les dérivés de la phenothiazine, le pimozide, l'halopéridol), des antidépresseurs tricycliques, certains agents antimicrobiens (par exemple la sparfloxacine, la moxifloxacine, l'érythromycine IV, la pentamidine), des traitements antipaludiques, en particulier l'halofantrine, et certains antihistaminiques (l'astémizole, la mizolastine) (voir sections 4.4, 4.8 et 4.9).

Médicaments agissant sur l'hémostase (les anti-coagulants oraux, quels que soient leurs mécanismes d'action, les antiagrégants plaquettaires dont l'aspirine et les AINS) : augmentation du risque de saignements. Une surveillance médicale et de plus fréquents contrôles de l'INR

doivent être réalisés avec les anticoagulants oraux. Un ajustement de la dose est requis pendant un traitement par fluoxétine et après son arrêt (voir sections 4.4 et 4.8).

Cyproheptadine : des cas individuels ont démontré une réduction de l'action antidépressive de la fluoxétine quand elle est utilisée en combinaison avec la cyproheptadine.

Médicaments induisant de l'hyponatrémie : l'hyponatrémie est un effet indésirable de la fluoxétine. Son utilisation en association avec d'autres agents produisant une hyponatrémie (par exemple les diurétiques, la desmopressine, la carbamazépine et l'oxcarbazépine) peut en augmenter le risque (voir section 4.8).

Médicaments qui abaissent le seuil épileptogène: les crises d'épilepsie sont un effet indésirable de la fluoxétine. Son utilisation en combinaison avec d'autres agents qui sont susceptibles d'abaisser à leur tour le seuil de convulsions (comme par exemple, les antidépresseurs tricycliques, d'autres ISRS, les phénothiazines, les butyrophénones, la méfloquine, la chloroquine, le bupropion, le tramadol) peut en augmenter le risque.

Autres médicaments métabolisés par le CYP2D6 : la fluoxétine est un inhibiteur fort de l'enzyme CYP2D6, donc un traitement concomitant avec des médicaments dépendant de ce même système enzymatique est susceptible d'entraîner des interactions médicamenteuses, et d'autant plus si son index thérapeutique est étroit (tout comme la flécaïnide, la propafénone et le nébivolol) et ceux qui sont titrés, mais aussi avec l'atomoxétine, la carbamazépine, les antidépresseurs tricycliques, et la rispéridone. Ils doivent être initiés ou ajustés à la dose minimale de la fourchette thérapeutique. Cette précaution s'impose également si la fluoxétine a été prise au cours des 5 semaines précédentes.

Electroconvulsivothérapie (ECT) : de rares cas de crises épileptiques prolongées ont été rapportées chez des patients sous fluoxétine traités par électrochocs. Dès lors, la prudence est de mise.

Millepertuis : comme pour d'autres ISRS, une interaction pharmacodynamique entre la fluoxétine et le millepertuis (*Hypericum perforatum*) peut survenir. Il peut en résulter une augmentation des effets indésirables.

4.6. Fécondité, grossesse et allaitement

Grossesse

Certaines études épidémiologiques suggèrent un risque accru de malformations cardiovasculaires associées à l'utilisation de la fluoxétine pendant le premier trimestre. Le mécanisme n'est pas connu. De manière générale, les données suggèrent que le risque potentiel d'avoir un enfant atteint d'une malformation cardiovasculaire suite à l'exposition de la mère à la fluoxétine est d'approximativement 2/100 en comparaison avec un risque attendu pour de telles malformations d'approximativement 1/100 dans la population générale.

Des données épidémiologiques ont suggéré que l'utilisation des ISRS pendant la grossesse, particulièrement en fin de grossesse, pourrait augmenter le risque d'hypertension pulmonaire persistante chez le nouveau-né (HTAPP). Le risque observé a été d'environ 5 cas pour 1000 grossesses. Dans la population générale, 1 à 2 cas d'HTAPP pour 1000 grossesses se produisent. De plus, bien que la fluoxétine puisse être utilisée au cours de la grossesse, une prudence particulière est conseillée notamment en fin de grossesse ou juste avant le début du travail, en

raison des effets rapportés chez les nouveau-nés tels que: irritabilité, tremblements, hypotonie, pleurs persistants, difficultés de succion ou trouble du sommeil.

Ces symptômes peuvent être le signe d'effets sérotoninergiques ou d'un syndrome de sevrage. Le délai d'apparition ou la durée de ces symptômes peuvent être liés à la longue demi-vie de la fluoxétine (4-6 jours) et de son métabolite actif, la norfluoxétine (4-16 jours).

Les données issues d'études observationnelles indiquent un risque accru (moins de 2 fois supérieur) d'hémorragie du post-partum faisant suite à une exposition aux ISRS/IRSNA dans le mois précédent la naissance (voir rubriques 4.4, 4.8).

Allaitement

La fluoxétine et son métabolite norfluoxétine, sont connus pour être excrétés dans le lait maternel. Des événements indésirables ont été rapportés chez des enfants nourris au sein. Si le traitement à la fluoxétine est considéré comme étant nécessaire, l'arrêt de l'allaitement doit être envisagé ; toutefois, en cas de poursuite de l'allaitement, la dose minimale efficace de fluoxétine devrait être prescrite.

Fertilité

Les données issues d'études animales ont démontré que la fluoxétine peut affecter la qualité du sperme (voir section 5.3).

Des cas chez l'homme avec des ISRS ont démontré que l'altération de la qualité du sperme est réversible.

Un impact sur la fécondité humaine n'a pas encore été observé jusqu'à présent.

4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

La fluoxétine ne présente pas d'influence ou une influence négligeable sur la capacité à conduire un véhicule et utiliser des machines.

Bien qu'il ait été démontré que la fluoxétine n'affecte pas les performances psychomotrices chez les volontaires en bonne santé, tout médicament psycho-actif peut altérer le jugement et les capacités. Il convient donc d'avertir les patients de ne pas prendre le volant ni de faire fonctionner des machines dangereuses jusqu'à ce qu'ils soient raisonnablement certains que leurs performances ne sont pas affectées.

4.8. Effets indésirables

a) Résumé du profil de sécurité

Les effets secondaires les plus fréquemment rapportés chez les patients traités par la fluoxétine sont les maux de tête, nausée, insomie, fatigue et diarrhée. Les effets indésirables peuvent diminuer en intensité et en fréquence au fil du traitement et ne nécessitent généralement pas de cessation du traitement.

b) Tableau des effets indésirables

Le tableau ci-dessous présente les effets indésirables observés avec la fluoxétine chez les adultes et les patients pédiatriques. Certains de ces effets indésirables sont communs avec d'autres ISRS.

Les fréquences suivantes ont été calculées à partir d'études cliniques chez l'adulte (n = 9297) et sont issues de la notification spontanée.

Estimation de fréquence : Très fréquent ($\geq 1/10$); fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$); peu fréquent ($\geq 1/1,000$ à $\leq 1/100$); rare ($\geq 1/10,000$ à $< 1/1,000$), indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Dans chaque classe de fréquence, les effets sont présentés par ordre décroissant de gravité.

Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Indéterminée
<i>Troubles du système sanguin et lymphatique</i>				
			Thrombocytopénie, Neutropénie, Leucopénie	
<i>Affections du système immunitaire</i>				
			Réaction anaphylactique, Maladie sérique	
<i>Affections endocrinianes</i>				
			Sécrétion inappropriée d'hormone anti- diurétique	
<i>Troubles du métabolisme et de la nutrition</i>				
	Baisse de l'appétit ¹		Hyponatrémie	
<i>Affections psychiatriques</i>				
Insomnie ²	Anxiété, Nervosité, Impatience, Tension, Baisse de la libido ³ , Troubles du sommeil Rêves anormaux ⁴	Dépersonnalisation, Exaltation, Euphorie, Pensées anormales, Orgasmes anormaux ⁵ , Bruxisme Pensées et comportements suicidaires ⁶	Hypomanie, Manie, Hallucinations, Agitation, Attaques de panique, Confusion Dysphémie, Agression	
<i>Affections du système nerveux⁷</i>				
Céphalées	Troubles de l'attention, Sensations vertigineuses, Dysgueusie, Léthargie, Somnolence ⁷ , Tremblements	Hyperactivité psychomotrice, Dyskinésie, Ataxie, Trouble de l'équilibre, Myoclonie, Altération de la mémoire	Convulsion, Akathisie, Syndrome buccoglossal, Syndrome sérotoninergique	
<i>Affections oculaires</i>				
	Vision floue	Mydriase		
<i>Troubles de l'oreille et du conduit auditif</i>				
		Acouphènes		
<i>Affections cardiaques</i>				
	Palpitations		Arythmie	

Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Indéterminée
			ventriculaire incluant des torsades de pointes, Allongement du QT à l'ECG	
<i>Affections vasculaires</i>				
	Bouffées vasomotrices ⁸	Hypotension	Vascularite, Vasodilatation	
<i>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</i>				
	Bâillement	Dyspnée, Epistaxis	Pharyngite, Atteinte pulmonaire (processus inflammatoire de différents types histologie et/ou une fibrose) ⁹	
<i>Troubles gastro-intestinaux</i>				
Diarrhées Nausée	Vomissements, Dyspepsie, Bouche sèche	Dysphagie, Hémorragie gastro-intestinale ¹⁰	Douleur de l'oesophage	
<i>Affections hépatobiliaires</i>				
			Hépatite idiosyncrasique	
<i>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</i>				
	Rash ¹¹ , Urticaire, Prurit, Hyperhidrose	Alopécie, Augmentation de la tendance aux ecchymoses, Sueurs froides	Oedème de Quincke, Ecchymoses, Réaction de photosensibilité, Purpura, Erythème polymorphe, Syndrome de Stevens-Johnson, Nécrose épidermique toxique (syndrome de Lyell)	
<i>Affections musculo-squelettiques, du tissus conjonctif et des os</i>				
	Arthralgie	Contraction musculaire	Myalgie	
<i>Affections du rein et des voies urinaires</i>				
	Mictions fréquentes ¹²	Dysurie	Rétention urinaire, Trouble de la miction	
<i>Affections des organes de reproduction et du sein</i>				
	Saignements gynécologiques ¹³ , Dysfonction érectile, Troubles de	Troubles sexuels	Galactorrhée, Hyperprolactinémie, Priapisme	Hémorragie du post-partum ¹⁶

Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Indéterminée
	l'éjaculation ¹⁴			
<i>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</i>				
Fatigue ¹⁵	Sensation de nervosité, Frissons	Malaise, Sensation anormale, Sensation de froid, Sensation de chaud	Hémorragie des muqueuses	
<i>Investigations</i>				
	Perte de poids		Augmentation des transaminases, Augmentation des gamma-glutamyltransférases	

¹ Inclut anorexie

² Inclut réveil matinal précoce, insomnie de début de nuit et insomnie de milieu de nuit

³ Inclut perte de libido

⁴ Inclut cauchemars

⁵ Inclut anorgasmie

⁶ Inclut le suicide accompli, la dépression suicidaire, l'auto-mutilation intentionnelle, les pensées d'auto-mutilation, les comportements suicidaires, les pensées suicidaires, la tentative de suicide, les pensées morbides, les comportements d'auto-mutilation. Ces symptômes peuvent être liés à la maladie sous-jacente.

⁷ Inclut hypersomnie, sédation

⁸ Inclut bouffées de chaleur

⁹ Inclut l'atélectasie, les pneumopathies interstitielles et les pneumonies

¹⁰ Inclut le plus fréquemment des saignements gingivaux, des hématémèses, des hématochézies, des hémorragies rectales, des diarrhées hémorragiques, des mélénas, des ulcères gastro-hémorragiques

¹¹ Inclut érythème, rash exfoliant, éruption sudorale, rash, rash érythémateux, rash folliculaire, rash généralisé, rash maculaire, rash maculo-papuleux, rash morbilliforme, rash papuleux, rash pruritique, rash vésiculeux, rash érythémateux ombilical

¹² Inclut pollakiurie

¹³ Inclut hémorragie du col de l'utérus, dysfonctionnement utérin, saignements utérins, hémorragie génitale, ménométrorragie, ménorragie, métrorragie, polyménorrhée, hémorragie postménopausique, hémorragie utérine, hémorragie vaginale

¹⁴ Inclut l'anéjaculation, la dysfonction éjaculatoire, l'éjaculation précoce, l'éjaculation retardée et l'éjaculation rétrograde

¹⁵ Inclut asthénie

¹⁶ Cet événement a été rapporté pour la classe thérapeutique des ISRS et IRSNA (voir rubriques 4.4, 4.6).

c) Description des effets indésirables cités

Suicide/pensées suicidaires ou aggravation clinique : des cas d'idées suicidaires et de comportement à tendance suicidaire ont été rapportés lors du traitement avec la fluoxétine ou rapidement après l'arrêt du traitement (voir section 4.4).

Fractures osseuses : des études épidémiologiques, principalement menées chez des patients de 50 ans et plus, font apparaître un risque accru de fractures osseuses chez des patients qui reçoivent des ISRS et des ACT. Le mécanisme conduisant à ce risque est inconnu.

Symptômes de sevrage observés suite à l'arrêt des traitements à la fluoxétine : l'arrêt de la fluoxétine aboutit généralement sur des symptômes de sevrage. Étourdissements, troubles sensoriels (en ce compris la paresthésie), troubles du sommeil (y compris l'insomnie et les rêves intenses), asthénie, agitation ou anxiété, nausées et/ou vomissements, tremblements et céphalées sont les réactions les plus fréquemment rapportées. Généralement, ces symptômes sont d'intensité légère à modérée et spontanément résolutifs. Toutefois, chez certains patients, ils peuvent être sévères et/ou prolongés (voir section 4.4). Il est donc conseillé de diminuer progressivement les doses lorsque le traitement par fluoxétine n'est plus nécessaire (voir sections 4.2 et 4.4).

d) Population pédiatrique (voir sections 4.4 et 5.1)

Des effets indésirables ayant été observés spécifiquement ou à une autre fréquence dans cette population sont décrits ci-dessous. Le calcul des fréquences de ces effets indésirables est basé sur les études cliniques d'exposition pédiatrique (n=610).

Dans des essais cliniques pédiatriques, des comportements de type suicidaire (tentatives de suicide et pensées suicidaires), de type hostile (les effets indésirables rapportés étaient : colère, irritabilité, agressivité, agitation, syndrome d'activation) ont été plus fréquemment observés parmi les enfants et les adolescents traités aux antidépresseurs par rapport aux patients traités sous placebo. Des réactions maniaques, en ce compris la manie et l'hypomanie, ont été rapportées (2,6 % des patients traités à la fluoxétine pour 0 % dans les contrôles sous placebo), entraînant un arrêt du traitement dans la majeure partie des cas. Ces patients ne présentaient aucun épisode hypomaniaque/maniaque antérieur.

Après 19 semaines de traitement, les sujets pédiatriques traités à la fluoxétine dans un essai clinique ont obtenu en moyenne une diminution de 1.1 cm de leur taille ($p=0.004$) et 1.1 kg en moins au niveau du poids ($p=0.008$) par rapport aux sujets traités sous placebo.

Des cas isolés de retard de croissance ont également été rapportés lors de la pratique clinique (voir section 5.1).

Dans les essais cliniques en pédiatrie, des cas d'épistaxis furent fréquemment rapportés et le traitement par la fluoxétine a également été associé à une diminution des taux de phosphatases alcalines.

Des cas isolés d'événements indésirables indiquant potentiellement un retard de la maturation sexuelle ou d'un dysfonctionnement sexuel ont été rapportés lors de la pratique clinique pédiatrique (voir aussi section 5.3).

La sécurité de la fluoxétine n'a pas encore été systématiquement évaluée lors de traitements chroniques de plus de 19 semaines.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration :

Belgique

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

Division Vigilance

Avenue Galilée 5/03 1210 Bruxelles	Boîte Postale 97 B-1000 Bruxelles Madou
---------------------------------------	---

Site internet : www.notifieruneffetindesirable.be

e-mail : adr@afmps.be

Luxembourg

Direction de la Santé – Division de la Pharmacie et des Médicaments

20, rue de Bitbourg

L-1273 Luxembourg-Hamm

Tél.: (+352) 2478 5592

e-mail: pharmacovigilance@ms.etat.lu

<https://guichet.public.lu/fr/entreprises/sectoriel/sante/medecins/notification-effets-indesirables-medicaments.html>

4.9. Surdosage

Symptômes

Les cas de surdosage à la fluoxétine seule sont habituellement d'évolution peu sévère. Les symptômes retrouvés sont : nausées, vomissements, convulsions, troubles cardiovasculaires allant des arythmies asymptomatiques (incluant arythmies sinusales ventriculaires) ou des modifications de l'ECG indiquant un allongement du QTc à l'arrêt cardiaque (incluant de très rares cas de torsades de pointes), atteinte pulmonaire et troubles du système nerveux central pouvant aller de l'agitation jusqu'au coma. Les cas de décès attribués au surdosage par la fluoxétine seule ont été extrêmement rares.

Prise en charge

Une surveillance cardiaque et des fonctions vitales est recommandée en complément d'un traitement symptomatique. Il n'existe pas d'antidote spécifique de la fluoxétine. Les techniques de diurèse forcée, de dialyse, d'hémoperfusion et d'exsanguino-transfusion sont probablement sans bénéfice pour le patient. Le charbon activé, qui peut être utilisé avec le sorbitol, peut s'avérer aussi, voire plus efficace qu'un traitement émétique ou un lavage gastrique. La prise en charge du surdosage doit tenir compte de la possibilité d'une poly-intoxication médicamenteuse. Une surveillance médicale prolongée peut s'avérer nécessaire chez les patients ayant pris des quantités excessives d'antidépresseurs tricycliques et traités ou ayant été récemment traités par fluoxétine.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Groupe pharmacothérapeutique : inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine, code ATC : N06A B03.

La fluoxétine est un inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine, ce qui explique probablement son mécanisme d'action. La fluoxétine n'a pratiquement aucune affinité avec les autres récepteurs tels que les récepteurs α 1, α 2 et β -adrénnergique, les récepteurs sérotonergiques ; dopaminergiques ; histaminergiques 1 ; muscariniques ; et les récepteurs de l'acide gamma-aminobutyrique (GABA).

Épisodes dépressifs majeurs : des essais cliniques menés chez des patients présentant des épisodes dépressifs majeurs ont été menés par rapport à un placebo et à des contrôles actifs. La fluoxétine s'est avérée significativement plus efficace que le placebo comme mesuré par l'échelle de dépression de Hamilton (HAM-D). Dans ces études, la fluoxétine a produit un taux de réponse et de rémission sensiblement plus élevé (défini par une baisse de 50 % du score HAM-D), par rapport au placebo.

Réponse à la dose : dans les études à dose fixe chez des patients atteints de dépression majeure, la courbe de réponse à la dose est plate, ne laissant entrevoir aucun avantage en termes d'efficacité pour une utilisation plus élevée par rapport aux doses préconisées. Toutefois, on sait sur la base d'expériences cliniques qu'une augmentation de la posologie peut s'avérer bénéfique pour certains patients.

Deux études contrôlées par placebo ont été menées sur des patients pour mesurer les critères de diagnostic de Trouble Dysphorique Prémenstruel (TDP) selon DSM-IV. Les patients étaient inclus s'ils présentaient des symptômes d'une gravité suffisante pour entraver les fonctions sociales et occupationnelles avec autrui. Les patients utilisant des contraceptifs oraux étaient exclus. Dans la première étude portant sur une posologie quotidienne continue de 20 mg pendant 6 cycles, une amélioration a été observée dans le paramètre d'efficacité primaire (irritabilité, anxiété et dysphorie). Dans la seconde étude, avec posologie intermittente en phase lutéale (20 mg par jour pendant 14 jours) pendant 3 cycles, une amélioration a été observée dans le paramètre d'efficacité primaire (score du Daily Record of Severity of Problems). Toutefois, les conclusions définitives en matière d'efficacité et de durée de traitement ne peuvent pas être tirées à partir de ces études.

Épisodes dépressifs majeurs (enfants et adolescents) :

Des essais cliniques menés sur des enfants et des adolescents de 8 ans et plus ont été menés contre placebo. La fluoxétine, à une dose de 20 mg, s'est avérée significativement plus efficace que le placebo dans deux études pivot à court terme, comme mesuré par la réduction des scores totaux de l'échelle révisée d'évaluation de la dépression chez l'enfant (CDRS-R) et les scores d'impression d'amélioration clinique globale (CGI-I). Dans les deux études, les patients réunissaient les critères pour un TDM modéré à sévère (DSM-III ou DSM-IV) dans trois évaluations différentes menées par des pédopsychiatres. L'efficacité des essais à la fluoxétine peut dépendre de l'inclusion d'une population sélective de patients (une population qui n'a pas guéri spontanément dans une période de 3 à 5 semaines et dont la dépression a perduré malgré une attention étroite). Nous ne disposons que de données limitées sur la sécurité et l'efficacité au-delà de 9 semaines. En général, l'efficacité de la fluoxétine était modeste. Les taux de réponse (le critère principal, défini comme étant une diminution de 30 % du score CDRS-R) ont démontré une différence statistiquement significative dans une des deux études pivots (58 % pour la fluoxétine versus 32 % pour le placebo, $p=0,013$ et 65 % pour la fluoxétine versus 54 % pour le placebo, $p=0,093$). Dans ces deux études, la variation moyenne des scores CDRS -R au cours de l'essai a été de 20 pour la fluoxétine versus 11 pour le placebo, $p=0,002$ et 22 pour la fluoxétine versus 15 pour le placebo, $p<0,001$.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

La fluoxétine est bien absorbée par le tractus gastro-intestinal après administration orale. La biodisponibilité n'est pas modifiée par la prise alimentaire.

Distribution

La liaison de la fluoxétine aux protéines plasmatiques est élevée (environ 95 %). La fluoxétine est largement distribuée (volume de distribution : 20-40 l/kg). Les concentrations plasmatiques à l'équilibre sont obtenues après plusieurs semaines d'administration. Les concentrations plasmatiques à l'équilibre après une administration prolongée sont similaires aux concentrations observées après 4 ou 5 semaines.

Métabolisme

La fluoxétine a un profil pharmacocinétique non linéaire avec un effet de premier passage hépatique. La concentration plasmatique maximale est généralement atteinte 6 à 8 heures après l'administration. La fluoxétine est largement métabolisée par le CYP2D6. La fluoxétine est principalement métabolisée au niveau hépatique et donne lieu par déméthylation au métabolite actif la norfluoxétine (déméthylfluoxétine).

Élimination

La demi-vie d'élimination de la fluoxétine est de 4 à 6 jours et celle de la norfluoxétine est de 4 à 16 jours. Ces longues demi-vies entraînent une persistance du produit dans l'organisme pendant 5 à 6 semaines après l'arrêt du traitement. L'élimination se fait principalement (environ 60 %) par voie rénale. La fluoxétine est sécrétée dans le lait maternel.

Populations à risque

- Sujet âgé : les paramètres pharmacocinétiques ne sont pas modifiés chez le sujet âgé en bonne santé comparativement au sujet jeune.
- Enfants et adolescents : la concentration moyenne en fluoxétine est approximativement deux fois plus élevée chez les enfants que chez les adolescents, celle de la norfluoxétine est 1,5 fois plus élevée chez les enfants que chez les adolescents. Les concentrations plasmatiques à l'équilibre varient avec le poids corporel de l'enfant et sont plus élevées chez les enfants de faible poids (voir section 4.2). Comme chez les adultes, la fluoxétine et la norfluoxétine s'accumulent largement après prise orale répétée ; les concentrations à l'équilibre ont été atteintes en 3 à 4 semaines de traitement quotidien.
- Insuffisance hépatique : en cas d'insuffisance hépatique (cirrhose alcoolique), les demi-vies de la fluoxétine et de la norfluoxétine sont augmentées : elles peuvent atteindre respectivement 7 et 12 jours. Une posologie plus faible ou moins fréquente doit être envisagée.
- Insuffisance rénale : après administration unique de fluoxétine chez des patients ayant une insuffisance rénale légère, modérée ou totale (anurie), les paramètres pharmacocinétiques ne sont pas modifiés comparativement au sujet sain. Toutefois, après administrations répétées, une augmentation du plateau des concentrations plasmatiques à l'équilibre peut être observée.

5.3. Données de sécurité préclinique

Au cours des tests *in vitro* ou chez l'animal, aucun effet cancérogène ou mutagène n'a été mis en évidence.

Dans une étude de toxicologie chez l'animal juvénile, l'administration d'une dose de 30 mg/kg/jour de chlorhydrate de fluoxétine chez de jeunes rats « CD » âgés de 21 à 90 jours a conduit à une dégénérescence et une nécrose testiculaire irréversible, une vacuolisation de l'épithélium epididymaire, une immaturité et une inaktivité de l'appareil femelle reproducteur ainsi qu'à une diminution de la fertilité. Des retards de maturation sexuelle sont apparus chez les mâles (10 et 30 mg/kg/jour) et les femelles (30 mg/kg/jour). La portée de ces données pour l'homme est inconnue. Des rats recevant une dose de 30 mg/kg ont de plus présenté des longueurs

de fémur inférieures à celles observées dans le groupe contrôle, une dégénérescence, une nécrose et une régénération des muscles squelettiques.

À la dose de 10 mg/kg/jour chez l'animal, les taux plasmatiques obtenus ont été approximativement, pour la fluoxétine, de 0,8 à 8,8 fois supérieurs et, pour la norfluoxétine, de 3,6 à 23,2 fois supérieurs à ceux habituellement observés chez des patients en pédiatrie. À la dose de 3 mg/kg/jour, les taux plasmatiques obtenus chez l'animal ont été, approximativement, pour la fluoxétine, de 0,04 à 0,5 fois supérieurs et, pour la norfluoxétine, de 0,3 à 2,1 fois supérieurs à ceux habituellement observés chez des patients en pédiatrie.

Une étude conduite chez les souriceaux a montré que l'inhibition du transporteur de la sérotonine gêne la croissance osseuse. Il n'y a pas de données sur la réversibilité ou non de l'effet. Ces résultats sembleraient être étayés par des données cliniques.

Une autre étude chez les souriceaux traités de l'âge de 4 à 21 jours a montré que l'inhibition du transporteur de la sérotonine avait des effets prolongés sur le comportement. Il n'y a pas de donnée sur la réversibilité de cet effet. La pertinence clinique de cette donnée n'a pas été établie.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Noyau du comprimé :

Cellulose microcristalline
Hydrogénophosphate de calcium dihydrate
Crospovidone
Stéarate de magnésium

Enveloppe de la gélule :

Diéthylphthalate
Hypromellose
Gélatine
Oxyde de fer jaune (E 172)
Indigotine (E 132)
Dioxyde de titane (E 171)

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

3 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

Pas de précautions particulières de conservation.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquettes thermoformées en PVC/aluminium avec 10 comprimés enrobés par plaquette thermoformée.
30 et 100 comprimés.

6.6. Précautions particulières d'élimination et manipulation

Pas d'exigences particulières.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Laboratoires SMB S.A.
Rue de la Pastorale, 26-28
B-1080 Bruxelles
Belgique
Tel : +32 2 411 48 28
e-mail : mailcontact@smb.be

8. NUMÉRO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

BE237955

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 01/07/2002
Date de renouvellement de l'autorisation : 05/03/2011

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Date de mise à jour : 12/2020
Date d'approbation : 02/2021