

## MONOGRAPHIE DE PRODUIT

### **SANDOZ FLUOXETINE**

Capsules de chlorhydrate de fluoxétine USP

Fluoxétine à 10 mg et 20 mg (sous forme de chlorhydrate de fluoxétine)

Antidépresseur/Antiobsessionnel/Antiboulimique


Sandoz Canada Inc.  
145 Jules-Léger  
Boucherville, QC, Canada  
J4B 7K8

Date de Révision:  
27 Juillet 2018

Numéro de contrôle : 217068

## Table des matières

<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LES PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ .....</b>	<b>3</b>
SOMMAIRE DES INFORMATIONS SUR LE PRODUIT .....	3
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE.....	3
CONTRE-INDICATIONS .....	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS .....	5
RÉACTIONS INDÉSIRABLES.....	15
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....	23
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	28
SURDOSE .....	30
MODE D’ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	33
RANGEMENT ET STABILITÉ .....	35
FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT .....	35
<b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....</b>	<b>36</b>
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES .....	36
ESSAIS CLINIQUES .....	37
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE .....	38
TOXICOLOGIE .....	39
RÉFÉRENCES .....	45
<b>PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR .....</b>	<b>49</b>

 **SANDOZ Fluoxetine**  
Capsules de chlorhydrate de fluoxétine USP  
10 et 20 mg

## PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LES PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

### SOMMAIRE DES INFORMATIONS SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme / Teneur	Ingrédients non médicinaux
orale	Capsules : 10 mg et 20 mg	Lactose, l'amidon, l'acide stéarique et le talc. Coquilles vides de la capsule : <b>10 mg</b> : Dioxyde de silicium, dioxyde de titane, D & C jaune # 10, FD & C Bleu # 1, FD & C jaune n ° 6, gélatine, le sodium lauryl sulfate et oxyde Sicomet noir. <b>20 mg</b> : Dioxyde de silicium, dioxyde de titane, D & C Jaune # 10, FD & C Bleu # 1, FD & C Jaune # 6, gélatine, sodium lauryl sulfate et talc.

### INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

#### Adultes

##### *Dépression*

SANDOZ FLUOXETINE (chlorhydrate de fluoxétine) est indiqué pour le soulagement symptomatique du trouble dépressif majeur (TDM).

##### *Boulimie*

On a démontré que la fluoxétine réduisait de façon significative les comportements de frénésie alimentaire et de purgation par rapport au placebo.

##### *Trouble obsessionnel-compulsif*

SANDOZ FLUOXETINE est indiqué pour le traitement symptomatique du trouble obsessionnel-compulsif (TOC).

Les obsessions ou compulsions doivent être perçues comme envahissantes, produire une détresse marquée, occuper beaucoup de temps ou nuire de façon importante au fonctionnement professionnel ou social du sujet

L'efficacité de la fluoxétine n'a pas été étudiée adéquatement chez les patients hospitalisés.

**Usage prolongé de SANDOZ FLUOXETINE :** L'efficacité de la fluoxétine à long terme dans

la boulimie (>16 semaines) et dans le trouble obsessionnel-compulsif (>13 semaines) n'a pas été systématiquement évaluée dans des essais contrôlés. Par conséquent, le médecin qui choisit d'utiliser SANDOZ FLUOXETINE au long cours en pareil contexte doit réévaluer régulièrement, au cas par cas, l'utilité à long terme du médicament.

**Gériatrie (≥ 60 ans) :** Les études et l'expérience clinique suggèrent que l'usage du produit en gériatrie soit associé à des différences d'innocuité et/ou d'efficacité; on trouvera un bref exposé aux sections appropriées (MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Populations particulières : Gériatrie; POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

**Pédiatrie (< 18 ans) :** SANDOZ FLUOXETINE n'est pas indiqué chez les moins de 18 ans. Voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités, Association possible avec des changements comportementaux et émotionnels, dont l'automutilation; voir aussi EFFETS INDÉSIRABLES, Effets possibles sur la croissance des enfants.

## CONTRE-INDICATIONS

*Hypersensibilité :* SANDOZ FLUOXETINE (fluoxétine) est contre-indiqué en présence d'hypersensibilité connue au médicament ou aux excipients du produit. Pour la liste complète, voir FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.

*Inhibiteurs de la monoamine-oxydase :* On a rapporté, lors de coadministration d'inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS) et d'inhibiteurs de la monoamine-oxydase (IMAO), des réactions graves et parfois mortelles (dont hyperthermie, rigidité, myoclonie, instabilité autonome parfois accompagnée de fluctuation rapide des signes vitaux, et changements de l'état mental dont agitation extrême progressant vers le délire et le coma. Ces réactions sont également survenues au début d'un traitement par IMAO après arrêt récent d'un ISRS. Certains tableaux cliniques évoquaient le syndrome malin des neuroleptiques (p. ex., syndrome sérotoninergique). SANDOZ FLUOXETINE ne doit pas être associé à un IMAO (dont le linézolide [antibiotique] et le bleu de méthylène [chlorure de méthylthioninium, dérivé de la thiazine], deux IMAO souvent méconnus) ni administré moins de 2 semaines après la fin d'un traitement par IMAO.

La demi-vie d'élimination de la fluoxétine et celle de son dérivé actif étant fort longues, il faut attendre au moins 5 semaines après l'arrêt de SANDOZ FLUOXETINE avant de commencer à administrer un IMAO. Quelques rapports suggèrent qu'en cas de réaction, le dantrolène (Dantrium®) par voie intraveineuse ou le cyproheptadine (Periactin®) par voie orale pourraient être utiles (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

*Thioridazine :* La thioridazine ne doit pas être administrée avec SANDOZ FLUOXETINE, ni moins de 5 semaines après la fin d'un traitement par SANDOZ FLUOXETINE, et SANDOZ FLUOXETINE ne doit pas être administré moins de 2 semaines après fin d'un traitement par thioridazine.

La thioridazine seule provoque un allongement de l'intervalle QTc, associé à des arythmies ventriculaires graves (telles que des torsades de pointes) et à des morts subites. Cet effet semble proportionnel à la dose.

Une étude *in vivo* suggère que les inhibiteurs de l'isoenzyme CYP 2D6 des cytochromes P450, comme certains ISRS (dont : paroxétine, fluoxétine et fluvoxamine), fassent augmenter la concentration plasmatique de thioridazine. SANDOZ FLUOXETINE ne doit donc pas être administré en association avec la thioridazine (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

## **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**

### **Généralités**

### **ASSOCIATION POSSIBLE AVEC DES CHANGEMENTS COMPORTEMENTAUX ET ÉMOTIONNELS, DONT L'AUTOMUTILATION**

#### *Pédiatrie : Essais cliniques contrôlés par placebo*

Selon de récentes analyses de bases de données issues d'essais cliniques contrôlés contre placebo portant sur l'innocuité des ISRS et d'autres nouveaux antidépresseurs, l'utilisation de ces médicaments chez les moins de 18 ans pourrait être associée à des changements comportementaux et émotionnels, dont un risque accru d'idées et de comportements suicidaires par comparaison au placebo.

Le nombre réduit de patients dans ces bases de données et la variabilité du taux observé dans les groupes témoins empêchent de tirer des conclusions fiables sur le profil d'innocuité de ces médicaments.

#### *Adultes et enfants : Données additionnelles*

On a fait état, chez l'enfant et l'adulte, dans certains essais cliniques et rapports de pharmacovigilance sur les ISRS et d'autres nouveaux antidépresseurs, d'événements indésirables graves de type agitation associés à des actes pouvant nuire au patient ou à d'autres. Ces événements de type agitation comprenaient : akathisie, agitation, désinhibition, labilité émotionnelle, hostilité, comportement agressif et dépersonnalisation. Dans certains cas, ces événements se sont produits quelques semaines après le début du traitement.

Il est recommandé d'effectuer une surveillance clinique rigoureuse des idées suicidaires ou d'autres indicateurs de risques de comportement suicidaire chez les patients de tout âge, y compris la surveillance des modifications comportementales et émotionnelles de type agitation.

Une méta-analyse d'essais cliniques contrôlés par placebo portant sur les antidépresseurs et menés chez des adultes âgés de 18 à 24 ans atteints de troubles psychiatriques, effectuée par la Food and Drug Administration (FDA), a révélé que l'usage de ces agents est associé à un risque accru de comportement suicidaire comparativement au placebo.

**Les familles et les soignants des patients traités par SANDOZ FLUOXÉTINE doivent être informés de l'importance de surveiller l'état des patients en vue de déceler toute manifestation telle que l'agitation, l'anxiété, les crises de panique, l'hostilité, l'irritabilité, l'hypomanie ou la manie, les modifications inhabituelles du comportement et autres symptômes, ainsi que l'apparition d'idées suicidaires, particulièrement dans les semaines qui suivent l'instauration du traitement ou le changement de la dose. De tels symptômes doivent être signalés immédiatement aux professionnels de la santé. La surveillance doit comprendre une observation quotidienne des patients par leurs familles et soignants.**

#### *Symptômes associés à l'arrêt du traitement*

**Les patients sous ISRS ou autres antidépresseurs récents ne doivent PAS cesser brusquement de prendre leur médicament, à cause du risque de symptômes liés à l'arrêt du traitement. La fluoxétine n'a été associée que rarement à ces symptômes. Une fois la décision médicale prise de mettre fin au traitement par un ISRS ou un autre antidépresseur récent, on recommande de réduire graduellement la dose, sauf dans le cas de la fluoxétine. La concentration plasmatique de la fluoxétine et de la norfluoxétine baisse graduellement après interruption du traitement, ce qui évite de devoir réduire graduellement la posologie chez la plupart des patients (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Dépendance; EFFETS INDÉSIRABLES : Réactions indésirables liées à l'arrêt du traitement; et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION : Arrêt du traitement).**

#### Répercussions de la longue demi-vie d'élimination de la fluoxétine :

À cause de la longue demi-vie d'élimination de la fluoxétine et de son principal dérivé actif, la norfluoxétine, tout changement de la posologie prendra plusieurs semaines à se refléter complètement dans le taux plasmatique, ce qui affecte les stratégies d'ajustement posologique et de fin du traitement (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION). Même après arrêt du traitement, la substance active persiste dans l'organisme durant plusieurs semaines, à cause de la longue demi-vie d'élimination de la fluoxétine et de la norfluoxétine, ce qui peut avoir des conséquences lorsque le traitement doit être abandonné ou que le patient se voit prescrire des médicaments pouvant entrer en interaction avec la fluoxétine et la norfluoxétine, même s'il ne prend plus SANDOZ FLUOXÉTINE.

#### Fluoxétine et grossesse : Effets sur les nouveau-nés

Les résultats d'études épidémiologiques sur l'issue de la grossesse après prise d'antidépresseurs durant le premier trimestre sont contradictoires, mais il pourrait exister un risque légèrement accru de malformations cardiovasculaires (p. ex. : communication interventriculaire ou interauriculaire), sous fluoxétine. Le mécanisme en demeure inconnu. La fluoxétine ne devrait être utilisée durant la grossesse que si les avantages escomptés justifient le risque potentiel pour le fœtus, compte tenu des risques associés à une dépression non traitée.

Des rapports de pharmacovigilance ont signalé, chez certains nouveau-nés exposés vers la fin du troisième trimestre de la grossesse à la fluoxétine, aux ISRS (inhibiteurs spécifiques du recaptage de la sérotonine) ou à d'autres nouveaux antidépresseurs, des complications ayant nécessité une prolongation de l'hospitalisation, une assistance respiratoire et une alimentation par sonde. Ces complications peuvent survenir dès l'accouchement. Avant d'administrer SANDOZ

FLUOXETINE à une femme enceinte au troisième trimestre, le médecin devra donc bien évaluer les risques et les avantages du traitement (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Grossesse; et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.

Perte de poids :

Une perte de poids significative, particulièrement chez les patients déprimés maigres ou âgés, peut représenter une réaction indésirable au traitement. Il faut user de prudence avec SANDOZ FLUOXETINE en présence d'anorexie mentale et administrer le médicament uniquement si les avantages escomptés (p. ex., traitement de la dépression comme comorbidité) l'emportent clairement sur le risque possible de perte de poids.

Perturbation psychomotrice :

Il faut recommander aux patients d'éviter la conduite automobile ou toute autre activité dangereuse jusqu'à ce qu'ils soient raisonnablement sûrs que SANDOZ FLUOXETINE ne les affecte pas négativement.

Réactions allergiques (Éruptions et phénomènes associés) :

Pendant les essais de précommercialisation réalisés auprès de 10 782 patients, environ 7 % ont eu divers types d'éruption ou d'urticaire, ou les deux. Parmi ces patients, presque un tiers ont abandonné le traitement en raison de l'éruption ou des signes et symptômes généralisés associés à l'éruption. Les signes cliniques signalés en association avec ces réactions allergiques sont notamment éruption, fièvre, leucocytose, arthralgie, œdème, syndrome du canal carpien, détresse respiratoire, lymphadénopathie, protéinurie et légère augmentation des transaminases. Dans la plupart des cas, la situation s'est améliorée rapidement avec l'arrêt du traitement par la fluoxétine ou l'instauration d'un traitement d'appoint par des antihistaminiques ou des stéroïdes. Tous les patients se sont rétablis complètement.

Pendant les essais cliniques de précommercialisation, on sait que 2 patients ont présenté une maladie cutanée généralisée grave. Le diagnostic est resté équivoque dans les deux cas, mais on pensait que, dans un cas, il s'agissait d'une vascularite leucocytoclasique et, dans l'autre, d'une desquamation grave attribuée à une vascularite ou à un érythème polymorphe. D'autres patients ont eu des manifestations généralisées rappelant la maladie sérique.

Depuis la mise sur le marché de la fluoxétine, des réactions généralisées, possiblement liées à la vascularite, dont le syndrome de type lupus, sont survenues chez des patients ayant eu des éruptions. Ces réactions sont rares, mais elles peuvent être graves et s'étendre aux poumons, aux reins ou au foie. La mortalité a été signalée en association avec ces phénomènes généralisés.

Des réactions anaphylactoïdes, y compris bronchospasme, œdème de Quincke, laryngospasme et urticaire se manifestant seule ou accompagnée d'autres réactions, ont été signalées.

Des troubles pulmonaires, y compris des processus inflammatoires d'histopathologie variée ou la fibrose, ont été signalés rarement. La dyspnée était le seul symptôme précurseur accompagnant ces troubles.

On ignore si ces manifestations généralisées et les éruptions ont une cause sous-jacente commune ou relèvent d'étiologies ou de processus pathogènes différents. Par ailleurs, on n'a pas

identifié de cause immunologique sous-jacente spécifique de ces réactions. On doit arrêter l'administration de SANDOZ FLUOXÉTINE dès l'apparition d'éruptions ou d'autres réactions possiblement allergiques auxquelles une autre cause ne peut être associée. Une grande prudence s'impose lorsque les patients ont des antécédents d'allergie.

#### Diminution potentielle de l'efficacité du tamoxifène quand il est administré en concomitance avec un ISRS comme SANDOZ FLUOXÉTINE :

Le tamoxifène, un agent antitumoral, est un promédicament nécessitant une activation métabolique par le CYP2D6. L'inhibition du CYP2D6 peut entraîner une diminution des concentrations plasmatiques d'un métabolite primaire actif du tamoxifène (l'endoxifène). L'emploi prolongé d'inhibiteurs du CYP2D6, y compris de certains ISRS, en concomitance avec le tamoxifène peut donner lieu à une diminution persistante des concentrations d'endoxifène (voir aussi la section INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES : Interactions médicament-médicament). Dans certaines études, une efficacité réduite du tamoxifène a été signalée lors de l'emploi concomitant de certains antidépresseurs de la classe des ISRS. Lorsque le tamoxifène est administré pour traiter le cancer du sein, le médecin prescripteur doit envisager d'utiliser un autre antidépresseur qui exerce une inhibition faible ou nulle du CYP2D6.

#### **Les PRÉCAUTIONS additionnelles qui suivent apparaissent en ordre alphabétique.**

##### **Risque de fractures osseuses**

Les études épidémiologiques révèlent un risque accru de fractures osseuses associé à l'exposition à certains antidépresseurs, dont les ISRS et les ISRN. Le risque semble plus élevé au début du traitement; toutefois, on a aussi observé un risque accru significatif aux stades plus avancés du traitement. Il faut prendre en considération le risque de fractures chez les patients traités par fluoxétine. Il faut informer les patients âgés et ceux présentant des facteurs de risque importants de fractures osseuses des effets indésirables qui pourraient accroître le risque de chutes, comme les étourdissements et l'hypotension orthostatique, particulièrement aux stades précoces du traitement, mais aussi peu après le sevrage. Les données préliminaires d'études d'observation établissent un lien entre les ISRS et les ISRN et une faible densité minérale osseuse chez les femmes et les hommes plus âgés. Jusqu'à ce qu'on dispose davantage de données à ce sujet, on ne peut exclure une incidence possible du traitement prolongé par des ISRS et des ISRN, dont fluoxétine, sur la densité minérale osseuse. Par conséquent, l'usage de ces agents pourrait être préoccupant chez les patients atteints d'ostéoporose ou présentant des facteurs de risque importants de fractures osseuses.

##### **Cancérogénèse et mutagenèse**

Pour les données animales, voir Partie II : TOXICOLOGIE.

##### **Appareil cardiovasculaire**

La fluoxétine est associée à un risque de prolongation de l'intervalle QTc (voir les sections EFFETS INDÉSIRABLES : Constatations relatives à l'ECG, INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES et ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE : Électrocardiographie). Après la commercialisation de fluoxétine, on a rarement signalé les événements suivants : torsades de pointes, fibrillation ventriculaire, arrêt cardiaque et mort subite (voir les sections EFFETS INDÉSIRABLES : Effets indésirables du médicament signalés après



sa commercialisation). Si elles sont soutenues, les torsades de pointes peuvent mener à la fibrillation ventriculaire et à la mort subite d'origine cardiaque.

Il faut utiliser fluoxétine avec prudence chez les patients présentant, entre autres, un syndrome du QT long congénital ou acquis (en raison de la prise concomitante d'un médicament qui prolonge l'intervalle QT); des antécédents familiaux de prolongation de l'intervalle QT ou d'autres affections cliniques prédisposant aux arythmies (p. ex., hypokaliémie, hypomagnésémie ou hypocalcémie) ou une exposition accrue à la fluoxétine (p. ex., en cas d'insuffisance hépatique). Une surveillance électrocardiographique pourrait être de mise lorsqu'on soupçonne un risque accru de torsades de pointes chez les patients présentant une maladie cardiaque (p. ex., cardiopathie ischémique, insuffisance cardiaque congestive, antécédents d'arythmies), des antécédents familiaux de prolongation de l'intervalle QT, un infarctus du myocarde récent, des bradyarythmies ou toute autre affection prédisposant aux arythmies (p. ex., incidents neurologiques aigus, diabète sucré, neuropathie autonome) ainsi que chez les patients qui prennent en concomitance des médicaments qui prolongent l'intervalle QTc. Les personnes de sexe féminin et celles âgées de 65 ans et plus présentent un risque accru de torsades de pointes.

Quand un professionnel de la santé prescrit un médicament qui prolonge l'intervalle QTc, il doit informer ses patients de la nature et des répercussions des modifications à l'ECG, des maladies et des troubles sous-jacents qui sont considérés comme des facteurs de risque, des interactions médicament-médicament établies ou prévues, des symptômes évocateurs d'une arythmie, des stratégies de prise en charge du risque et d'autres renseignements pertinents pour l'utilisateur du médicament.

Fluoxétine n'a pas été évalué ou utilisé de façon suffisante chez les sujets ayant des antécédents récents d'infarctus du myocarde ou de cardiopathie instable. Les patients présentant ces diagnostics ont été exclus des études cliniques de précommercialisation. La fréquence cardiaque moyenne a été réduite d'environ 3 battements/minute.

#### Hypokaliémie :

Les vomissements provoqués entraînent souvent une hypokaliémie qui peut aboutir à une baisse du seuil de crise convulsive ou à des anomalies de la conduction cardiaque. Chez les patients boulimiques, il est nécessaire de mesurer les taux d'électrolytes avant d'instaurer le traitement et à intervalles réguliers par la suite.

#### **Comorbidité :**

L'expérience clinique avec la fluoxétine en présence de maladie généralisée concomitante est limitée; le médicament doit donc être utilisé avec prudence en pareil contexte, surtout si le problème concomitant peut perturber la biotransformation du médicament ou la réponse hémodynamique.

#### **Dépendance**

Arrêt du traitement par fluoxétine (essais cliniques et pharmacovigilance) : À l'arrêt du traitement, il faut surveiller l'apparition de tout symptôme de sevrage (p. ex., céphalées, insomnie, paresthésie, nervosité, anxiété, nausées, transpiration, engourdissement, étourdissement, énervement, asthénie ou tout autre symptôme à portée clinique.)

La fluoxétine a rarement été associée à de tels symptômes. La concentration plasmatique de la fluoxétine et de la norfluoxétine baisse graduellement après interruption du traitement, ce qui évite de devoir réduire graduellement la posologie chez la plupart des patients (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités, RÉACTIONS INDÉSIRABLES et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

#### Risque de dépendance :

On n'a pas systématiquement étudié le risque d'abus, de tolérance ou de dépendance physique associé à la fluoxétine chez l'humain ou chez l'animal. Les médecins doivent donc vérifier soigneusement les antécédents d'abus de médicaments et, le cas échéant, suivre de près les patients pour déceler tout signe d'utilisation abusive de SANDOZ FLUOXETINE.

### **Système endocrinien/métabolisme**

#### Diabète :

Chez le diabétique, la fluoxétine peut perturber la glycémie. On a signalé des cas d'hypoglycémie sous fluoxétine, et des cas d'hyperglycémie après arrêt du traitement. Comme c'est souvent le cas, dans le diabète, lors de prise de médicaments concomitants, il pourrait falloir ajuster la posologie des hypoglycémifiants oraux ou de l'insuline, au début comme à la fin d'un traitement par fluoxétine.

### **Hématologie**

#### Saignement anormal :

Les ISRS et les ISRN, dont la fluoxétine, peuvent augmenter le risque de saignements en perturbant l'agrégation plaquettaire. La prise concomitante d'acide acétylsalicylique (AAS), d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), de warfarine et d'autres anticoagulants peut accroître le risque. Des observations de cas et des études épidémiologiques (de type cas-témoin ou de cohortes) ont révélé l'existence d'un lien entre l'utilisation de médicaments qui nuisent au recaptage de la sérotonine et la survenue de saignements gastro-intestinaux. On a signalé des cas de saignements liés aux ISRS et aux ISRN allant de l'ecchymose, de l'hématome, de l'épistaxis et de la pétéchie jusqu'à l'hémorragie mettant la vie en danger.

Il faut mettre en garde les patients contre le risque de saignements associé à l'usage concomitant de fluoxétine et des AINS, de l'AAS ou d'autres agents exerçant un effet sur la coagulation (voir section INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES : Médicaments qui perturbent le fonctionnement plaquettaire). La prudence s'impose chez les patients qui ont des antécédents de trouble hémorragique ou qui présentent des facteurs prédisposants (p. ex., thrombocytopenie).

### **Foie/Voies biliaires/Pancréas**

#### Insuffisance hépatique :

La clairance de la fluoxétine et celle de la norfluoxétine pouvant diminuer dans l'insuffisance hépatique (dont les cas de cirrhose), il faut réduire la posologie ou la fréquence des prises dans ce contexte (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE).

### **Neurologie**

#### Convulsions :

Il faut user de prudence avec SANDOZ FLUOXETINE en présence d'antécédents de convulsions. L'incidence des convulsions associées à la fluoxétine, lors des essais cliniques, ne

semblait pas différer de celle observée avec les autres antidépresseurs sur le marché, mais les patients ayant des antécédents de troubles convulsifs étaient exclus de ces essais.

Il faut éviter l'administration concomitante d'électrochocs, par suite de l'absence d'expérience dans ce contexte. On a rapporté de rares cas de convulsions prolongées, sous fluoxétine, lors de traitement par électrochoc.

#### Syndrome sérotoninergique/syndrome malin des neuroleptiques :

Dans de rares cas, un syndrome sérotoninergique ou un tableau évoquant le syndrome malin des neuroleptiques ont été signalés sous ISRS (dont la fluoxétine), plus particulièrement en association avec d'autres médicaments sérotoninergiques et/ou neuroleptiques. Ces syndromes pouvant mettre la vie du patient en danger on doit interrompre l'administration de fluoxétine et entreprendre un traitement de soutien en cas de symptômes caractéristiques, à savoir un ensemble de symptômes tels que : hyperthermie, rigidité, myoclonies, instabilité du système nerveux autonome avec fluctuation rapide possible des signes vitaux, modifications de l'état mental, y compris confusion, irritabilité, agitation extrême évoluant vers le délire et le coma. À cause du risque de syndrome sérotoninergique ou de syndrome malin des neuroleptiques, SANDOZ FLUOXETINE ne doit pas être administré en association avec un IMAO (dont le linézolide [antibiotique] et le bleu de méthylène [chlorure de méthylthioninium, dérivé de la thiazine], deux IMAO souvent méconnus) ni avec un précurseur de la sérotonine (p. ex., L-tryptophane, oxitriptan). Il faut également user de prudence lors d'association avec d'autres sérotoninergiques (triptans, certains antidépresseurs tricycliques, lithium, tramadol et millepertuis) à cause du risque de syndrome sérotoninergique (voir CONTRE-INDICATIONS et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

#### **Troubles oculaires**

##### Glaucome à angle fermé

Comme les autres antidépresseurs, SANDOZ FLUOXETINE peut causer une mydriase, ce qui peut entraîner une crise par fermeture de l'angle chez les patients dont les angles oculaires sont anatomiquement étroits. Les professionnels de la santé doivent dire aux patients de consulter un médecin sans tarder en cas de douleur oculaire, de modifications de la vision, ou de gonflement ou de rougeur de l'oeil ou autour de l'oeil.

#### **Psychiatrie**

##### Risque de suicide :

Le risque de suicide, inhérent à la dépression et à d'autres affections psychiatriques, peut subsister jusqu'à ce qu'une rémission solide soit obtenue. Comme avec d'autres médicaments au profil pharmacologique similaire (antidépresseurs), on a rapporté des cas isolés d'idées et de comportements suicidaires, apparus sous fluoxétine ou peu après l'arrêt du traitement.

On n'a pas démontré la responsabilité de la fluoxétine dans ces événements, mais une méta-analyse (effectuée par la FDA) d'études portant sur les antidépresseurs dans diverses indications psychiatriques a révélé une augmentation du risque d'idées et/ou de comportements suicidaires, chez l'enfant et l'adulte jeune (<25 ans) associée à ces médicaments, par rapport au placebo.

Il faut donc surveiller étroitement les patients à haut risque tout au long du traitement et

envisager l'hospitalisation. Les médecins doivent encourager les patients de tout âge à signaler, en tout temps, l'apparition ou l'aggravation de pensées ou de sentiments pénibles. Afin de réduire le plus possible le risque de surdose de fluoxétine, il faut prescrire la plus petite quantité de médicament compatible avec un traitement adéquat.

En raison de l'association bien établie entre la dépression et d'autres troubles mentaux, les précautions observées en cas de dépression devraient également être observées devant d'autres problèmes psychiatriques (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Association possible avec des changements comportementaux et émotionnels, dont l'automutilation).

#### Activation de manie ou d'hypomanie :

Pendant les essais cliniques, menés surtout auprès de patients atteints de dépression unipolaire, environ 1 % des patients traités sous fluoxétine ont présenté une hypomanie ou une manie. On ignore l'incidence de tels épisodes dans un ensemble général de patients pouvant comprendre également des cas de dépression bipolaire. La probabilité d'épisodes d'hypomanie ou de manie pourrait augmenter sous forte dose. Ces réactions nécessitent de réduire la dose ou de mettre fin au traitement.

Un épisode dépressif majeur peut constituer la première manifestation d'un trouble bipolaire. Les patients bipolaires pourraient présenter un risque accru d'épisode maniaque sous antidépresseur seul. Il faut donc, avant de commencer à traiter un patient contre la dépression, évaluer adéquatement le risque de trouble bipolaire.

#### Électrochocs :

Il n'existe aucune étude clinique démontrant l'innocuité et l'efficacité de l'association entre électrochocs et fluoxétine. On a rapporté de rares cas de convulsions prolongées, sous fluoxétine, lors de l'administration d'électrochocs.

#### Reins

##### Insuffisance rénale grave :

La fluoxétine subissant une importante biotransformation, l'excrétion urinaire du médicament inchangé constitue une voie d'élimination minime. Toutefois, tant que la fluoxétine au long cours n'aura pas été évaluée chez un nombre adéquat de patients en insuffisance rénale grave, on recommande d'user de prudence avec ce médicament dans ce contexte.

##### Hyponatrémie :

Plusieurs cas d'hyponatrémie (parfois <110 mmol/l) ont été rapportés. L'hyponatrémie semblait réversible après arrêt de la fluoxétine. Il s'agissait de cas complexes, d'étiologie variable, mais certains pouvaient résulter d'un syndrome d'antidiurèse inappropriée. Il s'agissait généralement de patients âgés et/ou hypovolémiques et/ou sous diurétiques.

Lors de deux études contrôlées de 6 semaines, menées auprès de patients de  $\geq 60$  ans, 10 des 323 patients sous fluoxétine et 6 des 327 patients sous placebo ont présenté une baisse de la natrémie sous les valeurs de références (la différence n'était pas statistiquement significative). La plus basse natrémie enregistrée sous fluoxétine était de 129 mmol/l. Les baisses observées étaient sans portée clinique.

## **Populations particulières**

### **Fertilité, femmes enceintes et nouveau-nés :**

#### **Fertilité masculine :**

Des données obtenues chez les animaux ont démontré que l'administration de fluoxétine selon une posologie supérieure à la dose maximale tolérée peut nuire à la qualité du sperme (voir la partie II, TOXICOLOGIE, Études de toxicité subchronique, et Études sur la reproduction et l'altération de la fertilité). Dans des rapports de cas chez l'humain, des changements réversibles dans la qualité du sperme ont été signalés avec l'emploi de certains ISRS, y compris fluoxétine. Aucune répercussion sur la fertilité humaine n'a été observée.

#### **Femmes enceintes et nouveau-nés**

Aucune étude clinique adéquate et bien contrôlée n'a évalué la fluoxétine chez la femme enceinte. SANDOZ FLUOXETINE ne doit pas être administré aux femmes enceintes ou désirant le devenir, sauf si le médecin traitant juge que les avantages escomptés pour la patiente l'emportent largement sur les risques encourus par le fœtus ou l'enfant (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fluoxétine et grossesse : Effets sur les nouveau-nés et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

#### **Risque possible de malformations cardiovasculaires sous ISRS au premier trimestre**

Les études épidémiologiques sur l'issue de la grossesse après administration d'antidépresseurs au premier trimestre étaient contradictoires, certaines ne constatant aucun risque accru de malformation sous fluoxétine, alors que d'autres rapportaient un risque légèrement accru de malformations cardiovasculaires (p. ex., communication interventriculaire ou interauriculaire) chez les enfants exposés à la fluoxétine au premier trimestre, par rapport aux enfants non exposés. Le mécanisme de cet effet est inconnu. Dans l'ensemble, les données suggèrent que le risque de malformation cardiovasculaire chez le nouveau-né soit <2/100 sous fluoxétine alors que, dans la population en général, il est de 1/100. SANDOZ FLUOXETINE ne devrait être utilisé durant la grossesse que si les avantages escomptés l'emportent sur le risque potentiel pour le fœtus, compte tenu des risques associés à une dépression non traitée.

#### **Complications associées aux ISRS en fin de troisième trimestre**

Des rapports de pharmacovigilance ont signalé, chez certains nouveau-nés exposés à la fluoxétine, aux ISRS (inhibiteurs spécifiques du recaptage de la sérotonine) ou à d'autres nouveaux antidépresseurs vers la fin du troisième trimestre de la grossesse, des complications ayant nécessité une prolongation de l'hospitalisation, une assistance respiratoire et une alimentation par sonde. Ces complications peuvent survenir dès l'accouchement. Parmi les constatations cliniques, on a signalé détresse respiratoire, cyanose, apnée, convulsions, température instable, troubles de l'alimentation, vomissements, hypoglycémie, hypotonie, hypertonie, réflexes augmentés, tremblements, énervement, irritabilité et pleurs ininterrompus. Ces caractéristiques sont compatibles avec un effet toxique direct des ISRS (ou d'autres nouveaux antidépresseurs), ou encore à un syndrome lié à l'arrêt du traitement. Il est à noter que, dans certains cas, le tableau clinique correspond à celui d'un syndrome sérotoninergique (voir CONTRE-INDICATIONS : Inhibiteurs de la monoamine-oxydase). Avant d'administrer SANDOZ FLUOXETINE à une femme enceinte au troisième trimestre, le médecin devrait donc

bien évaluer les risques et les avantages du traitement (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

**Risque d'HPPN et exposition aux ISRS (dont la fluoxétine) :**

La prise d'ISRS (y compris la fluoxétine) vers la fin de la grossesse augmente le risque d'hypertension pulmonaire persistante du nouveau-né (HPPN). Cette affection, dont la fréquence est de 1-2/1000 naissances vivantes dans la population en général, est associée à une augmentation importante de la morbidité et de la mortalité des nouveau-nés. Dans une étude cas-témoin rétrospective de 377 femmes aux nouveau-nés atteints d'HPPN et de 836 femmes aux nouveau-nés sains, le risque d'HPPN était 6 fois plus élevé chez les nouveau-nés exposés aux ISRS après la 20<sup>e</sup> semaine de gestation, par rapport aux nouveau-nés non exposés aux antidépresseurs durant la grossesse. Une étude portant sur 831 324 bébés nés en Suède entre 1997 et 2005 a produit un rapport de cotes pour le risque d'HPPN de 2,4 (IC 95 % : 1,2 - 4,3) lorsque la mère rapportait avoir pris un ISRS « en début de grossesse » et un rapport de cotes de 3,6 (IC 95 % : 1,2 - 8,3) lorsque la mère rapportait avoir pris un ISRS « en début de grossesse » et une prescription d'ISRS « vers la fin de la grossesse ».

**Femmes qui allaitent :**

Allaitement :

SANDOZ FLUOXETINE et ses dérivés passent dans le lait maternel; on a mesuré une concentration élevée de ces substances dans le plasma de nourrissons allaités. Les femmes sous SANDOZ FLUOXETINE ne doivent pas allaiter, sauf si le médecin traitant estime que l'allaitement est nécessaire, auquel cas le nourrisson devrait être surveillé de près.

Dans un échantillon de lait maternel, la concentration de fluoxétine plus norfluoxétine atteignait 70,4 ng/ml. Le taux plasmatique atteignait 295,0 ng/ml chez la mère. Aucune réaction indésirable du nouveau-né n'a été rapportée. Dans un autre cas, un nourrisson allaité de 6 semaines, dont la mère était sous fluoxétine, a présenté les effets indésirables suivants : pleurs, diminution du sommeil, vomissements et selles liquides. La concentration de fluoxétine dans le lait maternel atteignait 69 ng/ml et celle de norfluoxétine, 90 ng/ml. Le deuxième jour de l'allaitement, la concentration plasmatique de fluoxétine chez le nouveau-né atteignait 340 ng/ml et celle de norfluoxétine, 208 ng/ml.

**Pédiatrie (< 18 ans) :**

SANDOZ FLUOXETINE n'est pas indiqué chez les moins de 18 ans (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Généralités : Association possible avec des changements comportementaux et émotionnels, dont l'automutilation; et voir RÉACTIONS INDÉSIRABLES, Effets possibles sur la croissance des enfants).

**Gériatrie (≥ 60 ans) :**

L'évaluation de patients de plus de 60 ans sous fluoxétine à 20 mg/jour n'a pas démontré de différences dans le profil de réactions indésirables par rapport aux sujets jeunes. Les données sont toutefois insuffisantes pour éliminer la possibilité de différences liées à l'âge, en cas d'utilisation prolongée, particulièrement en présence d'autres maladies générales ou de prise d'autres médicaments (voir INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

## **RÉACTIONS INDÉSIRABLES**

### **Généralités**

#### **Effets indésirables fréquemment observés**

Durant les essais cliniques, les réactions indésirables les plus fréquentes sous fluoxétine et dont l'incidence était plus basse sous placebo comprenaient : symptômes relevant du SNC (dont céphalées, nervosité, insomnie, somnolence, fatigue ou asthénie, anxiété, tremblements et étourdissements ou sensation ébrieuse), symptômes digestifs (dont nausées, diarrhée, bouche sèche et anorexie) et transpiration excessive.

#### **Événements indésirables ayant motivé l'abandon du traitement**

Quinze pour cent des quelque 4 000 patients ayant reçu de la fluoxétine dans les essais cliniques nord-américains ont abandonné le traitement par suite de réactions indésirables. Les réactions ayant le plus souvent motivé l'arrêt du traitement lors des essais sur la dépression chez l'adulte et le patient âgé étaient des symptômes psychiatriques (surtout nervosité, anxiété et insomnie), digestifs (surtout nausées), relevant du SNC (surtout étourdissements, asthénie et céphalées) ou de nature cutanée (surtout éruptions et prurit).

Dans les essais sur le trouble obsessionnel-compulsif, 12,1 % des patients sous fluoxétine ont abandonné le traitement prématurément par suite de réactions indésirables. Les plus fréquentes (incidence <2 %) étaient l'anxiété et les éruptions cutanées. Dans les études sur la boulimie, 10,2 % des patients sous fluoxétine ont abandonné prématurément le traitement en raison de réactions indésirables. Les plus fréquentes (incidence <2 %) étaient l'insomnie, l'anxiété et les éruptions cutanées.

#### **Événements indésirables liés à l'arrêt du traitement**

Des symptômes liés à l'arrêt de la fluoxétine (p. ex., céphalées, insomnie, paresthésie, nervosité, anxiété, nausées, transpiration, engourdissement, étourdissement, énervement, asthénie et tout autre symptôme à portée clinique) ont été rapportés dans les essais cliniques et en pharmacovigilance. La plupart étaient légers et transitoires. La fluoxétine a rarement été associée à ces symptômes. La concentration plasmatique de la fluoxétine et de la norfluoxétine baisse graduellement après interruption du traitement, ce qui évite de devoir réduire graduellement la posologie chez la plupart des patients (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

#### **Réaction indésirables graves**

Pensées et gestes suicidaires sont beaucoup plus fréquents chez les patients déprimés que dans la population en général. On estime que le suicide est de 22 à 36 fois plus fréquent chez les patients déprimés que dans la population en général. Une méta-analyse des données regroupées de 17 essais cliniques à double insu sur le trouble dépressif majeur a comparé la fluoxétine (n = 1765) à un antidépresseur tricyclique (n = 731), à un placebo (n = 569) ou aux deux. L'incidence globale d'idées suicidaires prononcées était de 1,2 % sous fluoxétine, de 2,6 % sous placebo et de 3,6 % sous antidépresseur tricyclique.

Dans les pays où le médicament est disponible, les effets indésirables potentiellement graves suivants ont été signalés : interactions avec les IMAO et peut-être d'autres médicaments,

réactions allergiques, réactions cardiovasculaires, syndrome d'antidiurèse inappropriée et convulsions de type grand mal. Certaines de ces réactions étaient mortelles ou potentiellement mortelles, mais une relation causale avec la fluoxétine n'a pas nécessairement été établie.

La pharmacovigilance a confirmé le profil des réactions indésirables fréquemment signalées sous fluoxétine dans les essais cliniques, dont les réactions allergiques.

### **Réactions indésirables rapportées durant les essais cliniques**

Les essais cliniques étant menés dans des conditions très particulières, la fréquence des effets indésirables pourrait y différer de celle observée en pratique. Cette fréquence ne saurait être comparée à celle obtenue lors d'essais cliniques sur un autre produit. Les informations provenant d'essais cliniques permettent de relever les effets secondaires liés au médicament et de donner une idée approximative de leur fréquence.

Jusqu'au 8 mai 1995, 10 782 patients aux diagnostics divers avaient reçu des doses multiples de fluoxétine lors d'essais cliniques menés aux États-Unis. Les événements indésirables étaient notés par les investigateurs selon la terminologie de leur choix. Il est donc impossible de fournir une estimation valable de la proportion de sujets ayant présenté ces réactions indésirables sans grouper au préalable ces réactions en un nombre plus réduit de catégories normalisées.

### ***Adultes***

Les listes et tableaux suivants utilisent une terminologie basée sur le dictionnaire COSTART pour classer les réactions indésirables rapportées. Les fréquences rapportées représentent le pourcentage des patients ayant présenté au moins une fois au cours du traitement un événement indésirable du type désigné. Une réaction était jugée liée au traitement si elle se manifestait pour la première fois ou s'aggravait au cours du traitement par rapport à l'évaluation initiale. Il faut souligner que les événements survenus sous fluoxétine n'étaient pas nécessairement causés par le médicament.

Le prescripteur doit réaliser que les chiffres présentés dans les tableaux et listes ne peuvent servir à prédire la fréquence des effets secondaires en pratique médicale courante, puisque les caractéristiques des patients ainsi que d'autres facteurs diffèrent par rapport au contexte des essais cliniques. De même, les fréquences citées ne peuvent être comparées à celles obtenues au cours d'autres investigations cliniques, dont les traitements, les indications et les chercheurs étaient différents. Les chiffres mentionnés fournissent néanmoins au prescripteur certains renseignements de base pour évaluer la contribution relative de facteurs médicamenteux et non médicamenteux à l'incidence des réactions indésirables dans la population étudiée.

**Tableau 1 : Essais comparant fluoxétine et placebo -- Fréquence des réactions indésirables liées au traitement, par indication**

<i>Pourcentage de patients rapportant la réaction</i>									
<b>Système/ Réaction indésirable</b>	<b>DÉPRESSION *</b> <b>(Adultes)</b>		<b>DÉPRESSION</b> <b>(Gériatrie)</b>		<b>TOC*</b>		<b>BOULIMIE*</b>		
	Fluoxétine (N = 1728 )	Placebo (N = 975 )	Fluoxétin e (N = 335 )	Placebo (N = 336 )	Fluoxétin e (N = 266 )	Placebo (N = 89 )	Fluoxétin e (N = 450 )	Placebo (N = 267 )	
<b>Système nerveux</b>									



<i>Pourcentage de patients rapportant la réaction</i>								
Système/ Réaction indésirable	DÉPRESSION * (Adultes)		DÉPRESSION (Gériatrie)		TOC*		BOULIMIE*	
	Fluoxétine (N = 1728 )	Placebo (N = 975 )	Fluoxétin e (N = 335)	Placebo (N = 336 )	Fluoxétin e (N = 266)	Placebo (N = 89 )	Fluoxétin e (N = 450)	Placebo (N = 267 )
Céphalée	--	--	28	24	--	--	--	--
Nervosité	14	9	12	7	14	15	11	5
Insomnie	16	9	18	12	28	22	33	13
Somnolence	13	6	9	6	17	7	13	5
Anxiété	12	7	13	8	14	7	15	9
Tremblements	10	3	8	4	9	1	13	1
Étourdissements	--	--	11	10	--	--	--	--
Baisse de libido	3	0	--	--	11	2	5	1
Rêves anormaux	1	1	--	--	5	2	5	3
<b>Appareil digestif</b>								
Nausée	21	9	17	7	26	13	29	11
Diarrhée	--	--	14	9	--	--	--	--
Bouche sèche	10	7	7	5	12	3	9	6
Anorexie	11	2	11	2	17	10	8	4
Dyspepsie	7	5	11	5	10	4	10	6
Constipation	--	--	7	6	--	--	--	--
Flatulence	--	--	7	2	--	--	--	--
<b>Peau et phanères</b>								
Sudation	8	3	7	3	7	0	8	3
Éruption cutanée	4	3	--	--	6	3	4	4
<b>Organisme entier</b>								
Asthénie	9	5	13	10	15	11	21	9
Syndrome grippal	3	4	--	--	10	7	8	3
Dorsalgie	--	--	7	9	--	--	--	--
Douleur abdominale	--	--	6	6	--	--	--	--
Myalgie	--	--	3	5	--	--	--	--
<b>Appareil respiratoire</b>								
Rhinite	--	--	9	14	--	--	--	--
Pharyngite	3	3	--	--	11	9	10	5
Sinusite	1	4	3	7	5	2	6	4
Bâillement	--	--	--	--	7	--	11	--
<b>Appareil cardiovasculaire</b>								
Vasodilatation	3	2	--	--	5	0	2	1
<b>Appareil génito-urinaire</b>								
Éjaculation anormale†	--	--	--	--	7	--	7	--
Impuissance†	2	--	--	--	--	--	7	--

† Dénominateur = hommes seulement (N = 690 dépression sous fluoxétine; N = 410 dépression sous placebo; N = 116 TOC sous fluoxétine; N = 43 TOC sous placebo; N = 14 boulimie sous fluoxétine; N = 1 boulimie sous placebo).

-- Incidence <1 %

\* Les réactions indésirables les plus fréquentes sous fluoxétine (incidence  $\geq 5$  % sous fluoxétine et  $\geq 2$  fois l'incidence sous placebo, pour  $\geq 1$  indication) dans la dépression, le TOC et la boulimie dans les essais cliniques contrôlés menés aux États-Unis.

Le tableau 2 énumère les réactions indésirables liées au traitement survenues chez  $\geq 2$  % des patients sous fluoxétine, et dont l'incidence était plus grande qu'avec le placebo, lors des essais cliniques contrôlés menés aux États-Unis comparant la fluoxétine à un placebo dans le traitement de la dépression, du TOC ou de la boulimie. Le Tableau 2 résume les données regroupées des études présentées séparément, par indication, au Tableau 1.

**Tableau 2 : Essais comparant fluoxétine et placebo -- Fréquence des réactions indésirables liées au traitement, toutes indications confondues**

<i>Pourcentage de patients signalant la réaction</i>		
<b>Appareil/Réaction indésirable*</b>	<b>Dépression, TOC, et boulimie regroupés</b>	
	<b>Fluoxétine (N = 2444)</b>	<b>Placebo (N = 1331)</b>
<b>Organisme entier</b>		
Céphalée	21	20
Asthénie	12	6
Syndrome grippal	5	4
Fièvre	2	1
<b>Appareil cardiovasculaire</b>		
Vasodilatation	3	1
Palpitations	2	1
<b>Appareil digestif</b>		
Nausée	23	10
Diarrhée	12	8
Anorexie	11	3
Bouche sèche	10	7
Dyspepsie	8	5
Flatulence	3	2
Vomissements	3	2
<b>Métabolisme et nutrition</b>		
Perte de poids	2	1
<b>Système nerveux</b>		
Insomnie	20	11
Anxiété	13	8
Nervosité	13	9
Somnolence	13	6
Étourdissements	10	7
Tremblements	10	3
Baisse de la libido	4	--
<b>Appareil respiratoire</b>		
Pharyngite	5	4
Bâillement	3	--

<i>Pourcentage de patients signalant la réaction</i>		
<b>Appareil/Réaction indésirable*</b>	<b>Dépression, TOC, et boulimie regroupés</b>	
	<b>Fluoxétine (N = 2444)</b>	<b>Placebo (N = 1331)</b>
<b>Peau et phanères</b>		
Transpiration	8	3
Éruption cutanée	4	3
Prurit	3	2
<b>Organes des sens</b>		
Vision anormale	3	1

\* Les réactions incluses ont été rapportées par  $\geq 2$  % des patients sous fluoxétine, à l'exception des suivantes, dont l'incidence était plus élevée sous placebo (résultats regroupés des études sur la dépression, le TOC et la boulimie) : douleur abdominale, rêves inhabituels, blessure accidentelle, dorsalgie, douleur thoracique, constipation, augmentation de la toux, dépression (dont pensées suicidaires), dysménorrhée, trouble digestif, infection, myalgie, douleur, paresthésie, rhinite, sinusite, troubles de la pensée.

-- Incidence  $< 1$  %.

Le tableau 3 énumère les réactions indésirables associées à l'arrêt de la fluoxétine (incidence  $\geq 1$  % et  $\geq 2$  fois plus élevée que sous placebo dans les essais cliniques associant un seul événement primaire à l'arrêt du traitement) dans la dépression, le TOC et la boulimie. Pour les symptômes associés à l'arrêt de la fluoxétine lors des essais cliniques et en pharmacovigilance, voir RÉACTIONS INDÉSIRABLES : Réactions indésirables du médicament rapportées en pharmacovigilance.

**Tableau 3 : Réactions indésirables associées à l'arrêt de la fluoxétine**

<b>Dépression, TOC, et boulimie regroupés (N = 1108)</b>	<b>Dépression (N = 392)</b>	<b>TOC (N = 266)</b>	<b>Boulimie (N = 450)</b>
--	--	Anxiété (2 %)	--
Insomnie (1 %)	--	--	Insomnie (2 %)
--	Nervosité (1 %)	--	--
--	--	Éruption cutanée (1 %)	--

#### Dysfonction sexuelle chez l'homme et la femme sous ISRS

Bien souvent, les perturbations de la libido, de la performance et de la satisfaction sexuelle résultent d'un trouble psychiatrique, mais elles peuvent également résulter du traitement pharmacologique. En particulier, des données suggèrent que les ISRS puissent produire de telles perturbations sexuelles.

Il est difficile d'établir des statistiques fiables sur la fréquence et la gravité des réactions indésirables liées à la libido, à la performance et à la satisfaction sexuelle, notamment parce que les patients et les médecins hésitent parfois à en parler. L'estimation de la fréquence des réactions indésirables sexuelles fournies dans la notice du produit est donc probablement inférieure à la fréquence réelle. Dans les essais cliniques contrôlés par placebo sur la dépression, le TOC et la boulimie, la baisse de libido était le seul effet secondaire sexuel signalé par  $\geq 2$  % des patients sous fluoxétine (4 % fluoxétine,  $< 1$  % placebo). Des cas de dysfonction orgasmique, dont l'anorgasmie, ont fait l'objet de signalements spontanés par des femmes sous fluoxétine.

Aucune étude adéquate et bien contrôlée n'a évalué la dysfonction sexuelle sous fluoxétine. Des symptômes de dysfonction sexuelle, persistant après l'arrêt du traitement par la fluoxétine, ont été signalés spontanément à l'occasion. On a signalé du priapisme avec tous les ISRS. Il est difficile d'évaluer précisément le risque de dysfonction sexuelle associé aux ISRS, mais les médecins devraient régulièrement interroger leurs patients sur ce type d'effets secondaires.

#### Réactions indésirables liées au traitement

La liste suivante résume toutes les réactions indésirables liées au traitement, rapportées sous fluoxétine à un moment quelconque des essais cliniques menés aux États-Unis (10 782 patients), hormis les réactions (1) énumérées aux Tableaux 1 et 2 ci-dessus (ou dans leurs notes), ou ailleurs dans la monographie (2) dont la terminologie COSTART était peu descriptive ou portait à confusion (3) dont le lien causal avec la fluoxétine était très peu probable (4) survenues seulement chez 1 patient sous fluoxétine, et présentant un faible risque de menacer la vie.

Les événements sont classés par système et énumérés par fréquence décroissante, en fonction des définitions suivantes : fréquents (au moins 1 cas sur 100 patients), peu fréquents (moins de 1/100, mais au moins 1/1000), ou rares (moins de 1/1000).

#### Organisme entier

*Fréquent* : frissons

*Peu fréquent* : frissons et fièvre, œdème du visage, surdose intentionnelle, malaise, douleur pelvienne, tentative de suicide.

*Rare* : syndrome abdominal aigu, hypothermie, blessure intentionnelle, syndrome malin des neuroleptiques‡, réaction de photosensibilisation.

\*caractérisé par un ensemble de changements cliniques de l'état mental et de l'activité neuromusculaire, et par un dysfonctionnement du système nerveux autonome.

‡Syndrome malin des neuroleptiques est le terme constant qui correspond le mieux syndrome sérotoninergique.

#### Appareil cardiovasculaire

*Fréquent* : hémorragie, hypertension.

*Peu fréquent* : angine, arythmie, insuffisance cardiaque congestive, hypotension, migraine, infarctus du myocarde, hypotension orthostatique, syncope, tachycardie, céphalée vasculaire.

*Rare* : fibrillation auriculaire, bradycardie, embolie cérébrale, ischémie cérébrale, accident vasculaire cérébral, extrasystoles, arrêt cardiaque, bloc cardiaque, pâleur, trouble vasculaire périphérique, phlébite, choc, thrombophlébite, thrombose, angiospasmе, arythmie ventriculaire, extrasystoles ventriculaires, fibrillation ventriculaire.

#### Appareil digestif

*Fréquent* : augmentation de l'appétit, nausée et vomissements.

*Peu fréquent* : stomatite aphteuse, cholélithiase, colite, dysphagie, éructation, œsophagite, gastrite, gastro-entérite, glossite, hémorragie gingivale, hyperchlorhydrie, sialorrhée, bilan hépatique anormal, méléna, ulcération buccale, nausées/vomissements/diarrhée, ulcère gastrique, stomatite, soif.

*Rare* : douleurs biliaires, diarrhée sanglante, cholécystite, ulcère duodénal, entérite, ulcère œsophagien, incontinence fécale, saignements digestifs, hématomèse, hémorragie du colon, hépatite, obstruction intestinale, stéatose hépatique, douleur à l'œsophage, pancréatite, ulcère peptique, hémorragie rectale, hypertrophie des glandes salivaires, ulcère gastrique hémorragique, œdème de la langue.

#### Systeme endocrinien

*Peu fréquent* : hypothyroïdie

*Rare* : acidose diabétique, diabète.

#### Systeme sanguin et lymphatique

*Peu fréquent* : anémie, ecchymoses.

*Rare* : dyscrasie sanguine, anémie hypochrome, leucopénie, lymphœdème, lymphocytose, pétéchies, purpura, thrombocythémie, thrombocytopenie.

#### Métabolisme et nutrition

*Fréquent* : gain de poids.

*Peu fréquente* : déshydratation, œdème généralisé, goutte, hypercholestérolémie, hyperlipémie, hypokaliémie, œdème périphérique.

*Rare* : intolérance à l'alcool, phosphatase alcaline augmentée, azote uréique augmenté, créatine-phosphokinase augmentée, hyperkaliémie, hyperuricémie, hypocalcémie, anémie ferriprive, SGPT augmentée.

#### Appareil locomoteur

*Peu fréquent* : arthrite, douleur osseuse, bursite, crampes aux jambes, ténosynovite.

*Rare* : arthrose, chondrodystrophie, myasthénie, myopathie, myosite, ostéomyélite, ostéoporose, polyarthrite rhumatoïde.

#### Systeme nerveux

*Fréquent* : mouvements anormaux/tremblements<sup>1</sup>, agitation, amnésie, confusion, labilité émotionnelle, fatigue<sup>2</sup>, céphalée, anomalies du soleil<sup>3</sup>.

*Peu fréquent* : démarche anormale, syndrome cérébral aigu, akathisie, apathie, trouble de l'équilibre, bruxisme, dépression du SNC, stimulation du SNC, dépersonnalisation, euphorie, hallucinations, hostilité, hyperkinésie, hypertonie, hypoesthésie, incoordination, augmentation de la libido, névralgie, neuropathie, névrose, réaction paranoïde, trouble de la personnalité†, psychose, vertige.

*Rare* : anomalies de l'électroencéphalogramme, réaction antisociale, paresthésie péri-buccale, coma, délire, dysarthrie, dystonie, syndrome extrapyramidal, pied tombant, hyperesthésie, névrite, paralysie, hyporéflexie, hyperréflexie, stupeur.

#### Appareil respiratoire

*Peu fréquent* : asthme, épistaxis, hoquet, hyperventilation.

*Rares* : apnée, atélectasie, diminution de la toux, emphysème, hémoptysie, hypoventilation, hypoxie, œdème laryngé, œdème pulmonaire, pneumothorax, stridor.

#### Peau et phanères

*Peu fréquent* : acné, alopecie, dermite de contact, eczéma, éruption maculopapuleuse, coloration anormale de la peau, ulcère cutané, éruption vésiculo-bulleuse.

*Rares* : furonculose, zona, hirsutisme, éruption pétéchiale, psoriasis, éruption purpurique, éruption pustuleuse, séborrhée.

#### Appareil respiratoire

*Fréquents* : otalgie, dysgueusie, acouphène.

*Peu fréquents* : conjonctivite, sécheresse des yeux, mydriase, photophobie.

*Rares* : blépharite, surdité, diplopie, exophtalmie, hémorragie oculaire, glaucome, hyperacousie, iritis, parosmie, sclérite, strabisme, perte du goût, anomalie du champ visuel.

#### Appareil génito-urinaire

*Fréquents* : saignements gynécologiques\*, dysfonction sexuelle\*<sup>4</sup>, pollakiurie.

*Peu fréquentes* : avortement\*, albuminurie, aménorrhée\*, distension mammaire, douleur mammaire, cystite, dysurie, galactorrhée chez la femme\*, mastite sclérokystique\*, hématurie, leucorrhée\*, ménorragie\*, métrorragie\*, nycturie, polyurie, incontinence urinaire, rétention urinaire, miction impérieuse.

*Rares* : engorgement mammaire, glycosurie, hypoménorrhée\*, douleur rénale, oligurie, priapisme\*, hypertrophie des fibromes utérins\*.

‡ Syndrome malin des neuroleptiques est le terme COSTART qui désigne le mieux le syndrome sérotoninergique.

† Trouble de la personnalité est le terme COSTART désignant un comportement répréhensible non agressif.

\* Ajusté en fonction du sexe.

1 Le terme collectif COSTART **mouvement anormal/tremblement** inclut également : tremblement (fréquent); ataxie, myoclonies buccoglossal (peu fréquent); tressautement (rare).

2 Le terme collectif COSTART **fatigue** inclut également : asthénie, somnolence (fréquent).

3 Le terme collectif COSTART **anomalies du sommeil** inclut également : insomnie (fréquent); rêves anormaux (rare).

4 Le terme collectif COSTART **dysfonction sexuelle** inclut également : impuissance, baisse de libido (fréquent); anorgasmie, éjaculation retardée ou absente (peu fréquent).

#### Constatations relatives à l'ECG :

Dans le cadre d'un essai clinique contrôlé par placebo portant sur le trouble dépressif majeur, la fluoxétine administrée à des doses de 40 à 80 mg par jour a été associée à un changement moyen ajusté en fonction du placebo de l'intervalle QT corrigé par la formule de Fridericia ( $QTcF = QT/RR^{0,33}$ ) statistiquement significatif par rapport aux valeurs de départ, de l'ordre de 8,6 msec (IC à 90 % : 4,5-12,6). Voir les sections MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Cardiovasculaire, INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES et ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE : Électrocardiographie.

**Populations particulières** : (seules les Réactions indésirables non énumérées plus haut sont incluses dans cette section)

#### **Pédiatrie (<18 ans) :**

*Fréquent* : épistaxis

#### **Effets possibles sur la croissance des enfants**

**SANDOZ FLUOXETINE n'est pas indiqué chez les moins de 18 ans (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités, Association possible avec des changements comportementaux et émotionnels, dont l'automutilation).**

On a observé un ralentissement du gain de taille et de poids chez les enfants et les adolescents sous fluoxétine. Après 19 semaines, lors d'un essai clinique, on observait que l'augmentation moyenne de la taille, sous fluoxétine (n = 88), était inférieure de 1,1 cm à celle des enfants sous placebo (n = 75). Toutefois, le protocole de l'essai ne ciblait pas une évaluation rigoureuse de la croissance (p. ex., la taille était arrondie au pouce près), ce qui limite l'interprétation de ces données. D'ailleurs, on rapportait même une perte de taille chez 17 patients. En dépit de ces limitations, on ne peut exclure la possibilité d'un ralentissement de la croissance sous fluoxétine à court terme (voir également PARTIE II : TOXICOLOGIE, Étude de toxicologie juvénile). La fluoxétine a également été associée à une baisse du taux sérique de phosphatase alcaline dans cet essai. On dispose de peu de données sur les effets à long terme de la fluoxétine sur le développement et la maturation des enfants et des adolescents. Il faut vérifier périodiquement la taille et le poids des enfants sous fluoxétine.

### **Réactions indésirables rapportées en pharmacovigilance**

Les manifestations indésirables suivantes, qui ont été signalées spontanément depuis la commercialisation de fluoxétine, sont liées dans le temps à l'administration du médicament, mais sans nécessairement avoir été causées par lui : anémie aplasique, fibrillation auriculaire, fractures osseuses, arrêt cardiaque, cataracte, accident vasculaire cérébral, ictère cholestasique, confusion, dyskinésie (incluant, par exemple, un cas de syndrome masticatoire buccolingual avec protraction involontaire de la langue dont l'apparition a été signalée chez une femme de 77 ans après 5 semaines de traitement par la fluoxétine et qui a complètement disparu au cours des premiers mois qui ont suivi l'arrêt du médicament), pneumonie à éosinophiles, nécro-épidermolyse, érythème polymorphe, érythème noueux, érythrodermie, saignements gastro-intestinaux<sup>5</sup>, galactorrhée, gynécomastie, arrêt cardiaque, insuffisance ou nécrose hépatique, hyperprolactinémie, hypoglycémie, anémie hémolytique d'origine immunologique, insuffisance rénale, troubles de la mémoire, mauvais usage ou usage abusif, apparition de mouvements anormaux en présence de facteurs de risque comme la prise de médicaments dont l'association à des mouvements anormaux est connue et aggravation de mouvements anormaux préexistants, manifestations semblables à celles du syndrome malin des neuroleptiques, névrite optique, pancréatite, pancytopenie, priapisme, embolie pulmonaire, hypertension pulmonaire, prolongation de l'onde QT, syndrome sérotoninergique (série de signes et symptômes qui peuvent, en de rares occasions, dans les cas les plus graves, évoquer le syndrome malin des neuroleptiques), syndrome de Stevens-Johnson, mort subite inattendue, idées suicidaires, thrombocytopénie, purpura thrombocytopénique, saignements vaginaux après le retrait du médicament, tachycardie ventriculaire (y compris des arythmies de type torsade de pointes et la fibrillation ventriculaire) et comportements violents.

<sup>5</sup> Comprend : hémorragie des varices œsophagiennes, saignement des gencives et de la bouche, hématémèse, émission de selles sanglantes, hématomes (intra-abdominal, péritonéal) hémorragie (anale, œsophagienne, gastrique, gastro-intestinale [haute et basse], hémorroïdaire, péritonéale, rectale), diarrhée hémorragique et entéocolite, diverticulite hémorragique, gastrite hémorragique, méléna et hémorragie ulcéreuse [œsophagienne, gastrique, duodénale]

## **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**

### **Interactions médicamenteuses graves**

**Inhibiteurs de la monoamine-oxydase : Voir CONTRE-INDICATIONS**

**Thioridazine : Voir CONTRE-INDICATIONS**

### ***Généralités***

La fluoxétine, comme tous les substrats de l'isoenzyme CYP 2D6 des cytochromes P450, inhibe l'activité de cette isoenzyme. La posologie initiale des médicaments à indice thérapeutique relativement étroit dont la biotransformation est principalement régie par l'isoenzyme CYP 2D6 (p. ex., flécaïnide, encaïnide, vinblastine, carbamazépine et antidépresseurs tricycliques) doit donc être réduite le plus possible si le patient reçoit déjà de la fluoxétine ou en a pris moins de 5 semaines auparavant. Si la fluoxétine est ajoutée au traitement d'un patient prenant déjà un médicament dont la biotransformation est régie par CYP 2D6, il faut envisager de réduire la posologie de ce médicament, surtout dans le cas des médicaments à indice thérapeutique étroit énumérés plus haut.

Voici d'autres médicaments dont le taux plasmatique ou les effets ont augmenté en présence de fluoxétine : phénytoïne, antipsychotiques, benzodiazépines, thioridazine (voir CONTRE-INDICATIONS), millepertuis et warfarine.

La fluoxétine étant fortement liée aux protéines plasmatiques, l'ajout d'un autre médicament fortement lié à ces protéines (p. ex., warfarine, digoxine) peut produire des effets indésirables liés à l'augmentation de la fraction libre plasmatique de l'un ou l'autre médicament.

Il existe peu de données sur la prise concomitante de fluoxétine et d'alcool.

### **Interactions avec des médicaments**

*Médicaments prolongeant l'intervalle QTc* : Aucune étude n'a été menée sur la pharmacocinétique et la pharmacodynamie de la fluoxétine administrée en association avec d'autres médicaments qui prolongent l'intervalle QT. On ne peut exclure la possibilité d'un effet additif de la fluoxétine et de ces médicaments. Par conséquent, il n'est pas recommandé d'administrer en concomitance la fluoxétine et des médicaments qui entraînent clairement une prolongation de l'intervalle QT. Parmi les médicaments ayant été associés à une prolongation de l'intervalle QTc ou à des torsades de pointes figurent par exemple ceux de la liste suivante. Certains éléments – mais pas nécessairement tous les éléments – des classes chimiques/pharmacologiques énumérées ont été associés à une prolongation de l'intervalle QTc ou à des torsades de pointes :

- Les antiarythmiques de classe IA (p. ex., la quinidine, la procaïnamide, la disopyramide);
- Les antiarythmiques de classe III (p. ex., l'amiodarone, le sotalol, l'ibutilide, le dronédarone);
- Les antiarythmiques de classe IC (p. ex., la flécaïnide, la propafénone);
- Les antipsychotiques (p. ex., la chlorpromazine, la pimozide, l'halopéridol, le dropéridol, la ziprasidone);
- Les antidépresseurs (p. ex., le citalopram, la venlafaxine et les antidépresseurs tricycliques ou tétracycliques, p. ex., l'amitriptyline, l'imipramine, la maprotiline);
- Les opioïdes (p. ex., la méthadone);
- Les antibiotiques macrolides et analogues (p. ex., l'érythromycine, la clarithromycine, la télichromycine, le tacrolimus);
- Les antibiotiques quinolones (p. ex., la moxifloxacine, la lévofloxacine, la ciprofloxacine);
- Les antipaludiques (p. ex., la quinine, la chloroquine);
- Les antifongiques azolés (p. ex., le kétoconazole, le fluconazole, le voriconazole);
- La dompéridone;



- Les antagonistes des récepteurs 5-HT<sub>3</sub> (p. ex., le dolasétron, l'ondansétron);
- Les inhibiteurs de la tyrosine-kinase (p. ex., le vandétanib, le sunitinib, le nilotinib, le lapatinib);
- Les inhibiteurs de l'histone-désacétylase (p. ex., le vorinostat);
- Les agonistes des adrénorécepteurs bêta-2 (p. ex., le salmétérol, le formotérol).

*Médicaments influant sur les électrolytes* : Il n'est pas recommandé d'administrer SANDOZ FLUOXÉTINE en association avec des médicaments qui peuvent perturber les taux d'électrolytes. Les médicaments qui abaissent les taux d'électrolytes incluent, entre autres, les suivants : diurétiques de l'anse de Henle, diurétiques thiazidiques et diurétiques connexes; laxatifs et lavements; amphotéricine B; corticostéroïdes à doses élevées.

Il ne s'agit pas là d'une liste exhaustive des médicaments qui peuvent interagir avec la fluoxétine. (Voir aussi les sections MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Cardiovasculaire; EFFETS INDÉSIRABLES : Constatations relatives à l'ECG et Effets indésirables du médicament signalés après sa commercialisation; ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE : Electrocardiographie).

*Inhibiteurs de la monoamine-oxydase (IMAO)* : L'association de fluoxétine et d'un IMAO (dont l'antibiotique linézolide et le bleu de méthylène [chlorure de méthylthioninium, dérivé de la thiazine] deux IMAO souvent méconnus) est contre-indiquée en raison du risque de réactions graves évoquant un syndrome sérotoninergique ou un syndrome malin des neuroleptiques (voir CONTRE-INDICATIONS et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Syndrome sérotoninergique/syndrome malin des neuroleptiques).

*Thioridazine* : Interaction possible avec la thioridazine (voir aussi CONTRE-INDICATIONS) : Dans une étude, on a administré une dose orale unique de 25 mg de thioridazine à 19 hommes en bonne santé, dont 6 hydroxylateurs lents de la débrisoquine et 13 hydroxylateurs rapides. La C<sub>max</sub> et la SSC étaient, respectivement, 2,4 fois et 4,5 fois plus élevées chez les hydroxylateurs lents, comparativement aux hydroxylateurs rapides. La rapidité de l'hydroxylation de la débrisoquine semble régie par le degré d'activité de CYP 2D6. L'étude suggère donc que les inhibiteurs de CYP 2D6, dont certains ISRS, notamment la fluoxétine, font augmenter le taux plasmatique de thioridazine.

La thioridazine allonge l'intervalle QTc de façon proportionnelle à la dose, phénomène associé à de graves arythmies ventriculaires, telles que les torsades de pointe, et à des morts subites. L'inhibition de la biotransformation de la thioridazine par la fluoxétine semble accroître ce risque. En raison du risque d'arythmies ventriculaires graves et de mort subite potentiellement associé à un taux plasmatique élevé de thioridazine, la thioridazine ne devrait pas être administrée moins de 5 semaines après l'arrêt de la fluoxétine, et la fluoxétine ne devrait pas être administrée moins de 2 semaines après l'arrêt de la thioridazine (voir CONTRE-INDICATIONS).

*Médicaments qui perturbent le fonctionnement plaquettaire (p. ex., les AINS, l'AAS et d'autres anticoagulants)* : La libération de sérotonine par les plaquettes joue un rôle important dans l'hémostase. Des études épidémiologiques de type cas-témoin ou de cohortes qui ont révélé l'existence d'un lien entre l'utilisation de psychotropes nuisant au recaptage de la sérotonine et la

survenue de saignements gastro-intestinaux hauts ont aussi montré que la prise concomitante d'un AINS, d'AAS ou d'autres anticoagulants peut potentialiser le risque de saignement. Des effets anticoagulants altérés, y compris des saignements accrus, ont été signalés lorsqu'un ISRS ou un ISRN était administré avec la warfarine. Une surveillance étroite s'impose lorsqu'un traitement par la fluoxétine est instauré ou abandonné (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hématologique, Saignement anormal).

*Médicaments fortement liés aux protéines plasmatiques* : La fluoxétine étant fortement liée aux protéines plasmatiques, l'administration de ce produit à un patient prenant un autre médicament fortement lié aux protéines (p. ex., warfarine ou digitoxine) peut perturber la concentration plasmatique de ce médicament et entraîner des effets indésirables. Inversement, le déplacement de la fluoxétine de ses sites de liaison par d'autres médicaments fortement liés peut produire des effets indésirables.

*Substrats de l'isoenzyme CYP 2D6 des cytochromes P450* : Chez environ 3 à 10 % de la population normale, un défaut génétique diminue l'activité de CYP 2D6. Les personnes affectées sont qualifiées de « métaboliseurs lents » de médicaments tels que : débrisoquine, dextrométhorphanne, spartéine, antidépresseurs tricycliques (p. ex., nortriptyline, amitriptyline, imipramine et désipramine), phénothiaziniques (p. ex., pérphénazine et thioridazine) et antiarythmiques de classe 1c (p. ex., propafénone et flécaïnide).

Les personnes non atteintes de ce défaut génétique, soit 90 à 97 % de la population normale, sont qualifiées de « métaboliseurs rapides ». La fluoxétine, comme tous les substrats de CYP 2D6, inhibe l'activité de cette isoenzyme, ce qui peut faire ressembler un « métaboliseur rapide » à un « métaboliseur lent ». La posologie initiale des médicaments à indice thérapeutique relativement étroit dont la biotransformation est régie par CYP 2D6 (p. ex., flécaïnide, encaïnide, vinblastine, carbamazépine et antidépresseurs tricycliques) doit être réduite le plus possible si le patient reçoit également de la fluoxétine ou en a pris au cours des 5 semaines précédentes.

Si la fluoxétine est ajoutée au traitement d'un patient prenant déjà un médicament dont la biotransformation est régie par CYP 2D6, il faut envisager de réduire la posologie de ce médicament, surtout dans le cas des médicaments à indice thérapeutique étroit énumérés plus haut.

*Tamoxifène* : La littérature fait état d'une interaction pharmacocinétique entre les inhibiteurs du CYP2D6 et le tamoxifène, laquelle se traduit par une diminution de 65 à 75 % des concentrations plasmatiques de l'une des formes plus actives du tamoxifène, soit l'endoxifène. Dans certaines études, une diminution de l'efficacité du tamoxifène a été signalée avec l'emploi concomitant de certains antidépresseurs de la classe des ISRS. Comme une atténuation de l'effet du tamoxifène ne peut être exclue, l'administration de tamoxifène en concomitance avec de puissants inhibiteurs du CYP2D6 (dont la fluoxétine) doit être évitée dans la mesure du possible (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

*Effet de l'inhibition du CYP2D6 sur le métabolisme de la fluoxétine* : Le phénotype pharmacogénétique CYP2D6 d'un patient et un certain nombre de médicaments réputés pour inhiber l'enzyme CYP2D6 peuvent altérer les propriétés pharmacocinétiques et la proportion relative des métabolites de la fluoxétine.

*Substrats de l'isoenzyme CYP 3A4 des cytochromes P450* : Lors d'une étude d'interaction *in vivo*, la coadministration de fluoxétine et de doses uniques de terfénaire (substrat de CYP 3A4) n'augmentait pas le taux plasmatique de terfénaire. Des études *in vitro* ont également démontré que le kétoconazole, inhibiteur puissant de CYP 3A4, était au moins 100 fois plus puissant que la fluoxétine ou la norfluoxétine comme inhibiteur de la biotransformation de plusieurs substrats de cette enzyme, dont l'astémizole, le cisapride et le midazolam. Ces données montrent que le degré d'inhibition de CYP 3A4 par la fluoxétine risque peu d'avoir une portée clinique.

*Antidépresseurs tricycliques* : Dans deux études, on observait une augmentation du taux plasmatique, antérieurement stable, de l'imipramine et de la désipramine par un facteur  $\geq 2-10$  après administration de fluoxétine. Cet effet peut persister  $\geq 3$  semaines après l'arrêt de la fluoxétine. Il pourrait donc falloir réduire la posologie de l'antidépresseur tricyclique (ATC) et en surveiller temporairement le taux sérique lors de coadministration de fluoxétine ou après un arrêt récent de ce médicament (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Accumulation et élimination lente).

*Lithium* : On a signalé des augmentations et des diminutions de la lithémie sous fluoxétine. On a rapporté des cas d'intoxication au lithium. Il faut donc surveiller la lithémie en cas de coadministration de ces deux médicaments.

*Tryptophane* : Cinq patients sous fluoxétine et tryptophane ont présenté des effets indésirables, dont : agitation, instabilité psychomotrice et troubles digestifs.

*Benzodiazépines* : La demi-vie du diazépan coadministré avec la fluoxétine peut être prolongée chez certains patients.

La coadministration d'alprazolam et de fluoxétine a entraîné une augmentation du taux plasmatique d'alprazolam et amplifié la baisse de performance psychomotrice, par suite de l'augmentation du taux sérique d'alprazolam. Il faut songer à surveiller l'état clinique du patient. Les données sur la coadministration de fluoxétine et d'autres médicaments agissant sur le SNC étant limitées, on recommande d'user de prudence dans ce contexte.

*Alcool* : Les effets psychomoteurs et cognitifs liés à la prise concomitante d'alcool et de fluoxétine, chez les patients atteints de dépression, de trouble panique ou de TOC étant inconnus, la consommation d'alcool n'est pas recommandée.

*Millepertuis* : Comme avec les autres ISRS, il peut survenir des interactions pharmacodynamiques entre la fluoxétine et le millepertuis (plante médicinale), ce qui risque d'amplifier les effets indésirables.

*Antipsychotiques* : On a observé une augmentation du taux sérique d'halopéridol et de clozapine et, parfois, des manifestations cliniques de toxicité lors de coadministration de fluoxétine. Il faut songer à surveiller l'état clinique du patient.

*Médicaments sérotoninergiques* : Sur la base du mode d'action de la fluoxétine et du risque de

syndrome sérotoninergique, la prudence est de mise quand on administre fluoxétine avec un autre médicament ou agent susceptible d'influencer les systèmes de neurotransmission sérotoninergique comme le tryptophane, les triptans, les inhibiteurs du recaptage de la sérotonine, le linézolide (un antibiotique qui est un IMAO réversible non sélectif), le lithium, le tramadol, le fentanyl et ses analogues, le dextrométhorphan, le tapentadol, la mépéridine, la méthadone, la pentazocine ou le millepertuis (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Syndrome sérotoninergique/syndrome malin des neuroleptiques).

*Triptans (agonistes de récepteurs 5HT1) :* De rares rapports de pharmacovigilance ont fait état de sensations de faiblesse, d'hyperréflexie et d'incoordination lors de coadministration d'un inhibiteur sélectif du recaptage de la sérotonine (ISRS) et de sumatriptan, agoniste de récepteurs 5HT1. Si l'association d'un triptan et d'un ISRS (p. ex., fluoxétine, fluvoxamine, paroxétine, sertraline ou citalopram) est cliniquement justifiée, il faut surveiller adéquatement le patient. Il faut également avoir à l'esprit la possibilité de telles interactions si un autre agoniste de récepteurs 5HT1 doit être coadministré avec un ISRS (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Syndrome sérotoninergique/syndrome malin des neuroleptiques).

*Phénytoïne :* Après ajout de fluoxétine, chez des patients recevant des doses d'entretien fixes de phénytoïne, le taux plasmatique de ce médicament a augmenté significativement et des symptômes de toxicité sont apparus (nystagmus, diplopie, ataxie et dépression du SNC).

*Carbamazépine :* Après ajout de fluoxétine, chez des patients prenant des doses stables de phénytoïne et de carbamazépine, le taux plasmatique des anticonvulsivants augmentait et des signes cliniques de toxicité de ces médicaments apparaissaient. Il faut songer à surveiller l'état clinique du patient lorsqu'on ajoute la fluoxétine à un traitement.

### **Interactions avec des aliments**

L'absorption de la fluoxétine n'est pas affectée par la nourriture.

### **Interactions avec des plantes médicinales**

Une interaction peut survenir entre la fluoxétine et le millepertuis (voir Interactions avec des médicaments).

### **Interactions avec des épreuves de laboratoire**

Aucune interaction avec des épreuves de laboratoire n'a été établie.

### **Interactions avec le mode de vie**

Aucune interaction avec le mode de vie n'a été établie.

## **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**

### **Considérations posologiques**

SANDOZ FLUOXETINE (fluoxétine) n'est pas indiqué chez les moins de 18 ans (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Généralités : Association possible avec des changements comportementaux et émotionnels, dont l'automutilation).

## *Généralités*

La posologie d'entretien doit être la plus faible possible.

### *Ajustement posologique*

L'état d'équilibre de la concentration plasmatique pouvant n'apparaître qu'après 4 ou 5 semaines, il faut attendre assez longtemps avant d'augmenter la posologie de fluoxétine. Les posologies plus élevées sont généralement associées à une incidence plus élevée d'effets indésirables.

### *Passage à un antidépresseur tricyclique (ATC)*

Il pourrait falloir réduire la posologie de l'ATC et en surveiller temporairement le taux sérique lors de l'ajout de fluoxétine ou en cas d'arrêt récent de ce médicament (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES : Antidépresseurs tricycliques).

### *Passage à un inhibiteur de la monoamine-oxydase (IMAO) ou vice versa*

Il faut attendre au moins 14 jours entre l'arrêt d'un IMAO et le début d'un traitement par fluoxétine et 5 semaines ou plus entre l'arrêt de la fluoxétine et le début d'un traitement par un IMAO (voir section CONTRE-INDICATIONS).

### *Arrêt du traitement*

Après arrêt du traitement, les substances actives provenant du médicament demeurent dans l'organisme durant des semaines. Il faut avoir cette notion à l'esprit au début et à la fin du traitement. Il n'est généralement pas nécessaire de réduire progressivement la posologie.

Malgré la longue demi-vie de la fluoxétine, on a rapporté des symptômes liés à l'arrêt du médicament durant les essais cliniques et après la mise en marché. Quelle que soit l'indication du traitement, il faut surveiller l'apparition de ces symptômes ou d'autres lors d'arrêt du médicament. La fluoxétine a rarement été associée à de tels symptômes.

La concentration plasmatique de la fluoxétine et celle de la norfluoxétine baissent graduellement après interruption du traitement, ce qui évite de devoir réduire graduellement la posologie chez la plupart des patients (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et RÉACTIONS INDÉSIRABLES).

## ***Adultes :***

### ***Dépression***

Posologie initiale chez l'adulte : La posologie initiale habituelle est de 20 mg une fois par jour le matin. L'augmentation progressive de la dose ne doit être envisagée qu'après un essai de plusieurs semaines, en l'absence de l'amélioration escomptée. La dose quotidienne ne doit pas dépasser 60 mg.

Usage prolongé : L'efficacité de la fluoxétine à maintenir un effet antidépresseur jusqu'à 38 semaines, après un traitement ouvert de 12 semaines (50 semaines en tout) a été démontrée dans un essai contrôlé par placebo. Chez les patients recevant de la fluoxétine au long cours, il faut réévaluer périodiquement l'utilité du médicament (voir Partie II : ESSAIS CLINIQUES).

### ***Boulimie***

Posologie chez l'adulte : La posologie recommandée est de 60 mg par jour, bien que des études aient montré que des doses plus faibles peuvent également être efficaces. Il faut vérifier le taux des électrolytes avant de commencer le traitement.

### ***Trouble obsessionnel-compulsif***

La posologie recommandée dans le traitement du TOC est de 20-60 mg par jour.

### **Populations particulières**

*Toutes les indications :*

#### **Grossesse**

Les résultats de quelques études épidémiologiques sur l'issue de la grossesse après administration d'antidépresseurs durant le premier trimestre étaient contradictoires, mais elles suggéraient une légère augmentation du risque de malformations cardiovasculaires (p. ex., communication interventriculaire ou interauriculaire), sous fluoxétine. Le mécanisme en est inconnu. La fluoxétine ne doit être utilisée durant la grossesse que si les avantages escomptés l'emportent sur les risques potentiels pour le fœtus, compte tenu des risques associés à la dépression non traitée.

Des rapports de pharmacovigilance ont fait état, chez certains nouveau-nés exposés vers la fin du troisième trimestre, à la fluoxétine, à d'autres ISRS ou à d'autres antidépresseurs récents, de complications nécessitant une hospitalisation prolongée, une assistance respiratoire et l'alimentation par sonde (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS). Avant de traiter une femme enceinte par fluoxétine au troisième trimestre de la grossesse, le médecin devrait soupeser soigneusement les risques potentiels et les avantages escomptés du traitement. Le médecin pourrait envisager de réduire la posologie de fluoxétine au troisième trimestre.

Gériatrie : Chez les personnes âgées déprimées, la fluoxétine n'a été évaluée qu'à 20 mg/jour. Le médicament pourrait être efficace à posologie réduite ou à fréquence moindre; il faut songer à ces options, chez un patient âgé, en présence de maladie concomitante ou de prise de plusieurs médicaments.

Pédiatrie : SANDOZ FLUOXETINE (fluoxétine) n'est pas indiqué chez les moins de 18 ans (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Généralités : Association possible avec des changements comportementaux et émotionnels, dont l'automutilation).

Patients affaiblis :

**Il faut réduire la dose ou la fréquence d'administration en présence d'insuffisance rénale ou hépatique, ou de prise de plusieurs médicaments.**

## **SURDOSE**

**En cas de surdose soupçonnée, contactez le centre antipoison le plus proche.**

Signes et symptômes :

Les cas de surdosage avec la fluoxétine seule sont généralement bénins. Les symptômes du surdosage comprenaient nausées, vomissements, crises convulsives et dysfonction cardiovasculaire allant des arythmies asymptomatiques (comprenant un rythme nodal et des arythmies ventriculaires) ou des modifications à l'ECG révélant une prolongation de l'intervalle QTc à l'arrêt cardiaque (comprenant de très rares cas de torsades de pointes), dysfonction pulmonaire et signes de perturbation du SNC allant de l'excitation au coma. On a signalé des décès attribués à un surdosage avec la fluoxétine seule (voir Expérience acquise chez les humains et Expérience acquise chez les animaux ci-dessous).

Prise en charge de la surdose :

Il n'existe aucun antidote spécifique de la fluoxétine.

Le traitement devrait comprendre les mêmes mesures générales que dans la surdose de tout antidépresseur.

Libérer les voies respiratoires, assurer une oxygénation et une ventilation adéquates.

On recommande de surveiller les signes cardiaques, électrocardiographiques et vitaux ainsi que d'assurer le traitement symptomatique général et les mesures de soutien.

Il n'est pas recommandé de provoquer des vomissements.

Un lavage gastrique, à l'aide d'un tube orogastrique large (avec protection adéquate des voies respiratoires, au besoin), peut être indiqué peu après l'ingestion du médicament ou chez les patients symptomatiques.

On peut envisager d'administrer du charbon activé dans le traitement de la surdose.

Compte tenu de l'important volume de distribution de la fluoxétine, la diurèse forcée, la dialyse, l'hémo perfusion et l'exsanguino-transfusion ont peu de chances d'être utiles.

Mise en garde particulière : ingestion excessive (volontaire ou non) d'antidépresseur tricyclique par un patient actuellement ou récemment sous fluoxétine. Dans ce contexte, l'accumulation de la molécule mère et des dérivés actifs de l'antidépresseur tricyclique augmente le risque de manifestations cliniques importantes; il faut donc prolonger la surveillance étroite du patient.

Le diazépam pourrait être efficace contre les convulsions causées par la fluoxétine, si elles ne disparaissent pas spontanément (voir la monographie du diazépam).

Dans la prise en charge d'une surdose, on doit toujours envisager la prise de plusieurs médicaments. Le médecin pourrait vouloir consulter un centre antipoison dans tout cas de surdose.

*Données chez l'humain :*

On estime que plus de 38 millions de patients à travers le monde ont été exposés au chlorhydrate de fluoxétine (estimation datant de 1999). Parmi les 1578 cas de surdose de chlorhydrate de

fluoxétine, seul ou en association avec d'autres médicaments, signalés dans cette population, on compte 195 décès.

Parmi les 633 cas adultes de surdose de chlorhydrate de fluoxétine seul, on a signalé 34 issues fatales, 378 rétablissements complets et 15 cas de séquelles de surdose (dont : anomalie de l'accommodation, démarche anormale, confusion, absence de réponse, nervosité, dysfonction pulmonaire, vertiges, tremblements, hausse de la tension artérielle, impuissance, dyskinésies et hypomanie). On ignore l'issue des 206 autres cas. Les signes et symptômes le plus souvent associés à la surdose non mortelle étaient : convulsions, somnolence, nausées, tachycardie et vomissements. La surdose la plus importante de chlorhydrate de fluoxétine chez un patient adulte était de 8 grammes; le patient, qui avait seulement pris de la fluoxétine, s'est rétabli par la suite. Toutefois, un patient adulte ayant ingéré 520 mg de fluoxétine seule est décédé, mais le lien de causalité n'a pas été établi.

En pédiatrie (de 3 mois à 17 ans), on a rapporté 156 cas de surdose de fluoxétine, seule ou en association avec d'autres médicaments. Six patients sont morts, 127 se sont complètement rétablis et 1 patient a présenté une insuffisance rénale; on ignore l'issue de 22 cas. L'un des 6 patients décédés était un garçon de 9 ans atteint de TOC, de syndrome de Gilles de la Tourette avec tics, de trouble déficitaire de l'attention et de syndrome d'alcoolisme fœtal. Depuis 6 mois, il recevait 100 mg de fluoxétine par jour ainsi que de la clonidine, du méthylphénidate et de la prométhazine. L'ingestion de multiples médicaments et/ou d'autres méthodes de suicide compliquaient les 6 cas de surdose mortelle chez l'enfant. La surdose la plus importante chez l'enfant était de 3 grammes; l'enfant a survécu.

Les autres réactions indésirables importantes rapportées lors de surdose de fluoxétine (seule ou avec d'autres médicaments) comprenaient : coma, délire, anomalies de l'ECG (p. ex., allongement de l'intervalle QT et tachycardies ventriculaires, dont torsades de pointe), hypotension, manie, réactions évoquant le syndrome malin des neuroleptiques, fièvre, stupeur et syncope.

#### *Données chez l'animal :*

Les études animales n'apportent pas d'informations précises ou utiles pour le traitement de la surdose chez l'humain.

Toutefois, les expériences menées chez l'animal peuvent suggérer des avenues de traitement.

La dose orale létale médiane était de 452 mg/kg chez le rat et de 248 mg/kg chez la souris. Des doses orales uniques ont produit irritabilité marquée et convulsions chez plusieurs espèces.

Parmi 6 chiens soumis à une surdose volontaire de fluoxétine par voie orale, 5 ont présenté des convulsions de type grand mal. Les crises cessaient immédiatement après administration d'un bolus intraveineux de diazépam (posologie vétérinaire classique). Dans cette étude à court terme, la plus faible concentration plasmatique déclenchant une convulsion n'était que du double de la concentration plasmatique maximale chez l'humain recevant à long terme 80 mg/jour de fluoxétine.



Dans une autre étude à dose unique, l'ECG de chiens ayant reçu une dose élevée ne montrait pas d'allongement des intervalles PR, QRS ou QT. On observait tachycardie et augmentation de la tension artérielle. On ignore donc la valeur prédictive de l'ECG sur la toxicité cardiaque. En cas de surdose chez l'humain, le monitoring de l'ECG est de mise.

## **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**

### **Pharmacodynamie**

L'effet antidépresseur, antiobsessionnel et antiboulimique de la fluoxétine serait lié à l'inhibition spécifique du recaptage de la sérotonine par les neurones. À dose clinique, la fluoxétine inhibe également le recaptage de la sérotonine dans les plaquettes humaines. On a suggéré que l'inhibition des récepteurs muscariniques, histaminergiques et  $\alpha$ 1-adrénergiques était associée aux divers effets anticholinergiques, sédatifs et cardiovasculaires des antidépresseurs tricycliques classiques. Les études *in vitro* de fixation aux divers récepteurs ont démontré que la fluoxétine manifeste une affinité beaucoup plus faible que les antidépresseurs tricycliques pour ces récepteurs et pour d'autres récepteurs membranaires [opiacés, sérotoninergiques (5-HT<sub>1</sub>, 5-HT<sub>2</sub>), adrénérgiques ( $\alpha$ 1, $\alpha$ 2, $\beta$ ) et dopaminergiques].

### **Électrocardiographie**

Une étude à double insu, contrôlée par placebo, à répartition aléatoire et à doses multiples a été menée auprès de deux cohortes de sujets adultes en santé (métaboliseurs intermédiaires et rapides du CYP2D6). Dans la première cohorte, les sujets ont reçu pendant 28 jours une dose quotidienne par voie orale de fluoxétine à 20 mg (n = 12) ou un placebo (n = 4), tandis que dans la deuxième cohorte, ils ont reçu pendant 28 jours une dose quotidienne par voie orale de fluoxétine à 40 mg (n = 12) ou un placebo (n = 4). Une série d'ECG a été pratiquée au début de l'étude ainsi qu'au 1er et au 28e jour du traitement. Chez les patients ayant été traités par la fluoxétine à 40 mg (n = 12), la différence moyenne maximale comparativement au placebo en ce qui a trait à la variation par rapport à la valeur de base moyennée dans le temps de l'intervalle QTcF (QT/RR<sup>0,33</sup>) était de 12,005 msec (IC à 90 % : 4,412-19,598) le 28<sup>e</sup> jour. Chez les patients ayant reçu la dose de 20 mg, l'augmentation correspondante de l'intervalle QTcF ajustée en fonction du placebo était de 4,841 msec (IC à 90 % : -4,009-13,69) (voir les sections MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Cardiovasculaire, EFFETS INDÉSIRABLES : Constatations relatives à l'ECG et Effets indésirables du médicament signalés après sa commercialisation; INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

### **Pharmacocinétique**

#### ***Absorption, distribution, biotransformation et excrétion***

La fluoxétine est bien absorbée après administration orale. Chez l'homme, après dose unique de 40 mg, le pic plasmatique de fluoxétine (15-55 ng/ml) était atteint en 6 à 8 heures. Les capsules de fluoxétine sont des présentations bioéquivalentes. La nourriture ne semble pas affecter la biodisponibilité générale de la fluoxétine bien qu'elle puisse en retarder l'absorption (sans portée clinique). SANDOZ FLUOXETINE peut donc être administré avec ou sans nourriture.

La fluoxétine subit une importante biotransformation dans le foie, où elle est transformée en norfluoxétine et d'autres dérivés non identifiés. L'effet pharmacologique de la norfluoxétine (produite par déméthylation) semble similaire à celui de la molécule mère. La norfluoxétine

contribue à la longue durée d'action de la fluoxétine. La principale voie d'élimination semble être la biotransformation hépatique en dérivés inactifs excrétés par le rein. La demi-vie d'élimination de la fluoxétine est de 4 à 6 jours et celle de son dérivé actif, de 4 à 16 jours.

#### Problèmes cliniques reliés à la biotransformation et à l'élimination :

##### *Vitesse de biotransformation :*

La biotransformation de la fluoxétine, comme celle de nombreux autres médicaments, dont les antidépresseurs tricycliques et certains inhibiteurs spécifiques du recaptage de la sérotonine (ISRS) est régie par l'isoenzyme CYP 2D6 des cytochromes P450. La coadministration de fluoxétine et des médicaments énumérés ci-dessus peut provoquer des interactions médicamenteuses à portée clinique (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

##### Accumulation et élimination lentes :

Durant le traitement au long cours, l'élimination relativement lente de la fluoxétine et de son dérivé actif, la norfluoxétine, provoque une accumulation importante de ces deux substances. Leur élimination de l'organisme peut donc prendre jusqu'à 1 mois ou 2. Il faut prendre en compte cette persistance lors de l'arrêt de SANDOZ FLUOXETINE ou lorsque des médicaments qui interagissent avec SANDOZ FLUOXETINE sont administrés peu de temps après l'arrêt de ce produit (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités, Répercussions de la longue demi-vie d'élimination de la fluoxétine et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

##### Données cinétiques :

Après 30 jours sous 20 mg/jour de fluoxétine, la concentration plasmatique moyenne observée était de  $79,1 \pm 33,4$  ng/ml pour la fluoxétine et de  $129 \pm 42,0$  ng/ml pour la norfluoxétine. La concentration plasmatique de fluoxétine était plus élevée que la valeur prévue d'après les études à dose unique (demi-vie de 1 à 3 jours après dose unique, et de 4 à 6 jours après administration répétée). La pharmacocinétique de la norfluoxétine semble linéaire. Sa demi-vie terminale moyenne était de 8,6 jours après dose unique et de 9,3 jours après doses multiples.

L'état d'équilibre est atteint après 4 à 5 semaines d'administration continue.

La concentration plasmatique moyenne de fluoxétine, administrée à 40-80 mg/jour jusqu'à 3 années durant, était comparable à celle observée après 4-5 semaines de traitement.

##### Liaison aux protéines :

La fluoxétine est liée aux protéines plasmatiques à environ 94 %. Les interactions entre la fluoxétine et d'autres médicaments fortement liés aux protéines plasmatiques n'ont pas été évaluées en détail, mais elles pourraient être importantes (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

#### **Populations particulières et cas particuliers**

**Âge :** Les effets de l'âge sur la biotransformation de la fluoxétine ont été étudiés chez 260 personnes âgées déprimées sans autre maladie (moyenne : 67,4 ans; fourchette : 60-85 ans) ayant reçu 20 mg de fluoxétine durant 6 semaines. La concentration plasmatique moyenne était de  $89,5 \pm 53,6$  ng/ml pour la fluoxétine et de  $119 \pm 51,3$  ng/ml pour la norfluoxétine. Toutefois, les effets possibles de comorbidités ou de médicaments concomitants n'ont pas été évalués.

**Insuffisance hépatique :** Dans la cirrhose, la demi-vie de la fluoxétine s'allonge (moyenne de 7,6 jours au lieu de la normale de 2 à 3 jours) ainsi que celle de la norfluoxétine (moyenne de 12 jours au lieu de la normale de 7 à 9 jours). Il faut donc user de prudence avec la fluoxétine en présence de maladie hépatique (voir les MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Foie et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

**Insuffisance rénale :** Lors des études à dose unique, la pharmacocinétique de la fluoxétine et de la norfluoxétine était similaire, quel que soit le degré d'insuffisance rénale (y compris des patients anéphriques en hémodialyse à long terme). Toutefois, l'accumulation de la fluoxétine ou de ses dérivés (dont, peut-être, certains dérivés non identifiés) pourrait s'amplifier lors de traitement au long cours en présence d'insuffisance rénale grave; on recommande donc de réduire ou d'espacer les doses dans ce contexte (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Reins et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

## **RANGEMENT ET STABILITÉ**

Ranger à température ambiante (15 C à 30 C) dans un contenant hermétique. Les capsules doivent être protégées de la lumière.

## **FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**

Capsules SANDOZ FLUOXETINE 10 mg : Chaque capsule vert/gris, opaque, de taille #4, contient une dose de chlorhydrate de fluoxétine correspondant à 10 mg de fluoxétine. Offert en flacons de 100 et 500 capsules.

En plus de l'ingrédient médicinal chlorhydrate de fluoxétine, chaque capsule contient également les ingrédients non médicinaux : lactose, amidon, acide stéarique et talc.

La capsule elle-même, portant une inscription à l'encre comestible noire, contient les ingrédients non médicinaux : Dioxyde de titane, D & C jaune # 10, FD & C bleu #1, FD & C jaune #6, gélatine, laurylsulfate de sodium, oxyde de fer noir Sicomet et silice colloïdale, .

Capsules SANDOZ FLUOXETINE 20 mg : Chaque capsule vert/ivoire, opaque, de taille #3, contient une dose de chlorhydrate de fluoxétine correspondant à 20 mg de fluoxétine. Offert en flacons de 100 et 500 capsules.

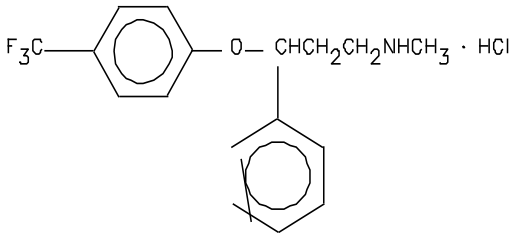
En plus de l'ingrédient médicinal chlorhydrate de fluoxétine, chaque capsule contient les ingrédients non médicinaux : lactose, amidon, acide stéarique et talc.

La capsule elle-même, portant une inscription à l'encre comestible noire, contient les ingrédients non médicinaux : Dioxyde de titane, D & C jaune # 10, FD & C bleu #1, FD & C jaune #6, gélatine, laurylsulfate de sodium, silice colloïdale et talc.

## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

#### Produit actif

Dénomination internationale :	Chlorhydrate de fluoxétine
Nom(s) chimique(s) :	1. Benzenepropanamine, <i>N</i> -methyl - $\gamma$ -[4-(tri-fluoromethyl)phenoxy]-, hydro chloride, ( $\pm$ ) -; 2. ( $\pm$ )- <i>N</i> -Methyl-3-phenyl-3-[ ( $\alpha,\alpha,\alpha$ -trifluoro- <i>p</i> -tolyl) -oxy] propylamine, hydrochloride
Formule moléculaire :	$C_{17}H_{18}F_3NO \cdot HCl$
Poids moléculaire :	345,79g/mol
Structure moléculaire :	
Propriétés physicochimiques :	Poudre cristalline presque blanche, presque inodore; point de fusion : 153 à 155 °C. Soluble dans l'éthanol, le méthanol, l'acétate d'éthyle, l'eau et l'acétone; insoluble dans l'éther

## ESSAIS CLINIQUES

### Étude de biodisponibilité comparée

Une étude randomisée, croisée, à dose unique, a été menée auprès de 18 volontaires masculins sains afin de comparer la biodisponibilité relative des capsules à 20 mg de fluoxétine et des capsules à 20 mg de PROZAC® (fabriqué par Eli Lilly Inc.). Les paramètres pharmacocinétiques moyens sont résumés ci-dessous.

Sommaire des résultats : concentration plasmatique de fluoxétine			
Paramètre	Moyenne* (C.V.)		Moyenne relative**
	fluoxétine	PROZAC®	
SSC <sub>T</sub> (ng·h/ml)	2371,6 (64)	2499,2 (68)	96,1
SSC <sub>0-72</sub> (ng·h/ml)	1440,8 (31)	1503,5 (32)	96,1
SSC <sub>I</sub> (ng·h/ml)	2706,5 (60)	2820,4 (63)	96,8
C <sub>max</sub> (ng/ml)	37,7 (21)	41,0 (21)	92,2
T <sub>max</sub> (h)	6,50 (23)	6,00 (34)	100,9
λ (h <sup>-1</sup> )	0,0138 (42)	0,0142 (42)	97,3
t <sub>1/2</sub> (h)	60,97 (48)	61,34 (58)	99,8

\* Données brutes; pour T<sub>max</sub> on donne la médiane.

\*\*Moyennes géométriques pour SSC<sub>0-72</sub>, SSC<sub>T</sub> SSC<sub>I</sub> et C<sub>max</sub>; moyennes arithmétiques pour T<sub>max</sub>, λ et t<sub>1/2</sub>.

Sommaire des résultats : concentration plasmatique de norfluoxétine			
Paramètre	Moyenne* (C.V.)		Moyenne relative**
	fluoxétine	PROZAC®	
SSC <sub>T</sub> (ng·h/ml)	5641,0 (30)	6141,2 (30)	92,2
SSC <sub>0-72</sub> (ng·h/ml)	1072,2 (42)	1129,2 (38)	93,7
SSC <sub>I</sub> (ng·h/ml)	7701,7 (19)	8215,4 (19)	94,2
C <sub>max</sub> (ng/ml)	20,9 (33)	22,5 (36)	93,7
T <sub>max</sub> (h)	96,00 (24)	96,00 (36)	86,8
λ (h <sup>-1</sup> )	0,0038 (29)	0,0041 (42)	91,6
t <sub>1/2</sub> (h)	199,34 (38)	199,16 (51)	101,1

\* Données brutes; pour T<sub>max</sub> on donne la médiane.

\*\*Moyennes géométriques pour SSC<sub>0-72</sub>, SSC<sub>T</sub> SSC<sub>I</sub> et C<sub>max</sub>; moyennes arithmétiques pour T<sub>max</sub>, λ et t<sub>1/2</sub>.

L'efficacité de la fluoxétine a été établie dans des essais cliniques contrôlés par placebo de 5 et 6 semaines, menés auprès de patients ( $\geq 18$  ans) déprimés suivis en externe, qui répondaient aux critères du DSM-III-R pour le trouble dépressif majeur.

Deux essais cliniques contrôlés par placebo de 6 semaines, menés auprès de patients âgés (moyenne : 67,4 ans; fourchette : 60 à 85 ans) déprimés qui répondaient aux critères du DSM-III-R pour le trouble dépressif majeur, ont montré que la fluoxétine à 20 mg/jour était efficace dans ce contexte.

Une étude a été menée auprès de patients déprimés suivis en externe qui avaient répondu au traitement (score HAMD-17 [mod.]  $\leq 7$  aux 3 dernières semaines de traitement ouvert + absence de dépression majeure d'après le DSM-III-R) après 12 semaines de traitement ouvert par fluoxétine à 20 mg/jour. Ces patients (N = 298) ont été randomisés (en double insu) à recevoir soit encore 20 mg/jour de fluoxétine, soit un placebo. Après 38 semaines (50 semaines au total), on observait une baisse statistiquement significative du taux de rechute (définition : symptômes permettant un diagnostic de dépression majeure  $\times 2$  semaines, ou score HAMD-17 [mod.]  $\geq 14 \times 3$  semaines) sous fluoxétine par rapport au placebo.

## PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Des études *in vitro* et *in vivo* ont montré que la fluoxétine et la norfluoxétine, son principal dérivé, sont des inhibiteurs sélectifs puissants du recaptage présynaptique de la sérotonine par les neurones. La sérotonine libérée dans l'intervalle synaptique par l'influx nerveux est principalement désactivée par recaptage dans les terminaisons nerveuses présynaptiques, où elle est transformée ou conservée dans les vésicules d'entreposage. La fluoxétine inhibe spécifiquement le processus de recaptage, ce qui permet à la sérotonine de demeurer plus longtemps dans l'intervalle synaptique, amplifiant ainsi l'effet du médiateur chimique sur les récepteurs synaptiques. Les études de liaison aux récepteurs ont démontré que la fluoxétine ne manifestait qu'une affinité faible pour les divers systèmes de récepteurs.

Un ensemble d'effets comportementaux, neuroendocriniens et autres effets pharmacologiques de la fluoxétine, observés chez l'animal de laboratoire, ont été attribués à son amplification des effets de la sérotonine par inhibition du captage de ce neurotransmetteur. La fluoxétine rétablit la capacité d'apprentissage de l'évitement passif chez de rat, après ablation du bulbe olfactif, amplifie le tressautement de la tête dû au 5-hydroxytryptophane chez la souris, amplifie la dépression du comportement opérant dû au 5-hydroxytryptophane chez le pigeon et amplifie l'effet comportemental du 5-hydroxytryptophane chez le rat subissant un conditionnement par le lait. La fluoxétine supprimait le sommeil paradoxal chez le rat et le chat, et diminuait l'apport alimentaire chez le rat ou en modifiait la composition. De plus, elle diminuait sélectivement l'apport calorique non protéinique chez le rat.

Hormis l'inhibition du captage de la sérotonine et ses répercussions, on a observé peu d'effets pharmacologiques de la fluoxétine. Par exemple, la fluoxétine n'inhibe pas l'hypothermie induite par la réserpine ou l'apomorphine chez la souris; elle ne diminue pas non plus l'immobilité dans l'épreuve de nage forcée chez le rat.

### Pharmacocinétique :

#### Données animales et in vitro

La fluoxétine est bien absorbée par voie orale; sa biodisponibilité orale chez le chien est de 72 %. Après administration orale à des chiens de 1 à 10 mg/kg/jour de fluoxétine pendant 1 an, on observait une augmentation proportionnelle à la dose du taux de fluoxétine et de norfluoxétine dans le foie, les surrénales et les poumons.

La concentration tissulaire de norfluoxétine dépasse celle de la fluoxétine, et ce dérivé persiste plus longtemps dans le plasma.

Chez le rat, après dose i.p. unique de 10 mg/kg, la demi-vie plasmatique de la fluoxétine était de 26 heures et celle de la norfluoxétine, de 40 heures. Chez le chien, après des doses orales de 5 à 10 mg/kg/jour pendant 15 jours, la demi-vie plasmatique était de 1 jour pour la fluoxétine et de 2,1-5,4 jours pour la norfluoxétine.

*In vitro*, la fluoxétine subit une N-déméthylation en norfluoxétine par les microsomes hépatiques du rat, du cobaye et du lapin. *In vivo*, la biotransformation de la fluoxétine s'effectuait principalement par N-déméthylation chez la souris, le rat, le cobaye, le lapin et le chien. L'autre dérivé important était le trifluoro-méthylphénol, obtenu par O-déalcoylation et excrété sous forme de sulfate ou de glucuroconjugué chez le rat, le cobaye et le chien.

La fluoxétine et la norfluoxétine étaient également excrétées sous forme inchangée dans l'urine chez le cobaye, le lapin et le chien. Chez le rat, la fluoxétine et la norfluoxétine subissaient une biotransformation plus poussée, et ni la fluoxétine ni son dérivé obtenu par N-déméthylation n'étaient retrouvés dans l'urine. En 24 heures, les rats éliminaient dans l'urine de 16 à 42 % de la dose administrée sous forme de p-trifluorométhylphénol, et 8 % sous forme d'acide hippurique.

### Pharmacologie et innocuité

Des études menées *in vitro* ont montré que la fluoxétine et la norfluoxétine inhibent les canaux potassiques hERG et les canaux calciques de type L et perturbent les canaux hERG se dirigeant vers la membrane plasmique.

## **TOXICOLOGIE**

### Études de toxicité à court terme :

**Tableau 4 : Toxicité de la fluoxétine et de la norfluoxétine chez l'animal**

Espèce	Voie	Sexe	DL <sub>50</sub> (mg/kg) Fluoxétine	DL <sub>50</sub> (mg/kg) Norfluoxétine
Souris	Orale	F	248 ± 14	361 ± 14
	I.V.	F	45 ± 1,5	42 ± 3
Rat	Orale	M	467 ± 33	--
		F	437 ± 40	--
	I.V.	M	35 ± 1	--
		F	35 ± 1	35 ± 2

<b>Cobaye</b>	Orale	M	> 250	--
<b>Chat</b>	Orale	M/F	> 50	--
<b>Chien</b>	Orale	M/F	> 100	--
<b>Singe</b>	Orale	M/F	> 50	--

Les signes de toxicité comprenaient : vomissements, anorexie, mydriase, salivation, tremblements, convulsions cloniques, irritabilité marquée et cachexie.

Toxicité, cancérogénèse et études de toxicité connexes, à moyen et à long terme :

*Études de toxicité à moyen terme :*

Des souris (5/sexe/dose) ont reçu, dans leur nourriture, environ 25, 59 et 204 mg/kg/jour de fluoxétine pendant 15 jours. On observait un taux de mortalité de 30 % sous dose intermédiaire et de 100 % sous forte dose. Les effets significatifs observés à dose intermédiaire et forte étaient : hyperactivité, perte pondérale, baisse du poids de la rate et phospholipidose.

Des souris ont reçu, dans leur nourriture, durant 3 mois, environ 2, 7 ou 31 mg/kg/jour de fluoxétine. Seule la forte dose produisait des effets significatifs, notamment : mortalité de 15 %, hyperactivité persistante, ralentissement du gain pondéral, augmentation légère réversible de la phosphatase alcaline et de l'alanine-transaminase, baisse du poids des testicules, du cœur et de la rate, hypospermatogénèse et phospholipidose pulmonaire réversible.

L'histiocytose pulmonaire (phospholipidose) était la principale observation histopathologique chez des rats recevant, dans leur nourriture, 9, 25 ou 74 mg/kg/jour (environ) de fluoxétine pendant 3 mois. Tous les animaux sous 74 mg/kg/jour étaient morts après 8 semaines. On observait, sous 25 et 74 mg/kg/jour : baisse de la consommation de nourriture, perte pondérale et irritabilité marquée.

Des chiens ayant reçu de 5 à 50 mg/kg/jour p.o. pendant 2 semaines ont présenté anorexie, mydriase et vomissements. Les chiens sous 50 mg/kg/jour présentaient ataxie et tremblements, et dans 1 cas, un épisode de convulsion.

Des chiens ont survécu à des doses  $\leq 20$  mg/kg/jour pendant 3 mois avec, comme principal effet associé au traitement, une anorexie marquée. On observait une importante accumulation plasmatique et tissulaire de fluoxétine et de norfluoxétine. Durant le premier mois de traitement, on observait mydriase et tremblements.

Des singes ayant reçu 10 ou 25 mg/kg/jour p.o. pendant deux semaines présentaient anorexie et perte pondérale. Un singe sous 25 mg/kg/jour a présenté des convulsions cloniques après 6 doses. Après doses répétées, on observait une accumulation de fluoxétine et de norfluoxétine, ainsi qu'une baisse du décompte des érythrocytes et des leucocytes.

*Études de toxicité à long terme :*

On a administré la fluoxétine à des rats (25/sexe/dose) dans la nourriture, durant 1 an, à raison d'environ 0,5, 2,3 et 10,7 mg/kg/jour. On n'observait de signes physiques de toxicité que chez les femelles sous forte dose; ces signes comprenaient anorexie et chromodacryorrhée, ainsi qu'un



comportement inhabituel noté à partir du 8<sup>e</sup> mois : après avoir été manipulés, les animaux se déplaçaient sur les orteils, les pieds en extension et le dos arqué.

On observait des signes de phospholipidose dans les poumons, le foie et les corticosurrénales chez 24/40 animaux sous forte dose et chez 1 rat sous dose intermédiaire. La phospholipidose disparaissait deux mois après l'arrêt du traitement. On observait fréquemment des dépôts adipeux, légers ou minimes, dans le foie des animaux sous dose intermédiaire ou forte. On observait une minime hyperplasie réticuloendothéliale réversible dans les ganglions lymphatiques des animaux sous forte dose.

Des chiens (5/sexe/dose) ont reçu durant 1 an de la fluoxétine à raison de 1, 4,5 ou 20 mg/kg/jour p.o. (réduites à 10 mg/kg après 6 mois, par suite du décès de 3 femelles). Les effets toxiques observés dans cette étude étaient semblables aux effets observés dans l'étude à moyen terme, à ceci près que, lors d'administration à long terme, la phospholipidose atteignait, sous forte dose, les poumons, le foie, les surrénales, la couche plexiforme interne de la rétine, les ganglions lymphatiques, la rate et les leucocytes circulants. Ces animaux présentaient également une bradycardie modérée et une baisse modérée du poids des surrénales.

On observait également une phospholipidose chez quelques chiens sous faible dose (1,0 mg/kg/jour), mais uniquement dans les poumons et les leucocytes. Aucun effet cardiovasculaire n'a été observé, hormis une légère baisse de la fréquence cardiaque au repos. Chez les animaux ayant survécu, tous les effets liés au traitement disparaissaient durant la phase de récupération.

Discussion sur la phospholipidose : Une phospholipidose généralisée a été associée à l'administration de fluoxétine à moyen et à long terme chez la souris, le rat et le chien. Cet effet était associé à l'accumulation de norfluoxétine et, à un degré moindre, de fluoxétine, dans les tissus atteints. La phospholipidose généralisée n'a été associée à aucun effet indésirable; elle s'est avérée réversible après administration de fluoxétine pendant 1 an chez le rat et le chien.

On a mis en évidence le même effet, chez l'animal, avec un certain nombre d'autres cations amphiphiles d'utilité clinique, dont des antidépresseurs (imipramine, clomipramine, iprindole) et d'autres médicaments (chlorphentermine, fenfluramine, clozapine, chloroquine, mépacocine, chlorcyclizine, tamoxifène, amiodarone, 4,4' diéthylaminoéthoxyhexestrol et perhéxiline). On ignore la portée clinique de ces résultats chez l'humain. On ne croit pas que les propriétés de la fluoxétine associées à la phospholipidose aient des répercussions indésirables en pratique clinique.

Étude de toxicologie juvénile : Dans une étude de toxicologie juvénile chez le rat CD, l'administration de 30 mg/kg de chlorhydrate de fluoxétine, du 21<sup>e</sup> au 90<sup>e</sup> jour de vie, augmentait le taux sérique de créatine-kinase (CK) et d'aspartate-aminotransférase (AST); au microscope, on observait dégénérescence, nécrose et régénérescence des muscles squelettiques. La croissance du fémur était ralentie sous 30 mg/kg, par rapport aux témoins. La dose de 30 mg/kg, associée à une grave toxicité générale, était au-delà de la dose maximale tolérée. On a rapporté un effet spécifique de la fluoxétine sur le développement osseux chez des souris juvéniles sous fluoxétine. Un traitement par fluoxétine de 4 semaines (5 ou 20 mg/kg, i.p.) débuté à 4 semaines

de vie a produit une baisse de l'ostéof ormation entraînant une réduction du contenu minéral osseux et de la densité minérale osseuse. Ces doses n'affectaient pas la croissance globale (gain de poids et longueur du fémur). Les doses administrées aux souris juvéniles dans cette étude représentaient environ 0,5 à 2 fois la DMR chez l'enfant (d'après la surface corporelle). D'autres observations sont présentées plus loin (voir Études de reproduction et de fertilité).

#### Études de cancérogenèse :

Des rats ont reçu de la fluoxétine dans la nourriture durant 2 ans (dose moyenne pondérée d'environ 0,45, 2 et 9 mg/kg/jour). Les observations liées à l'âge (p. ex., chromodacryorrhée, alopecie et toilette médiocre) étaient plus fréquentes sous forte dose, particulièrement chez les femelles. Le gain pondéral et la consommation de nourriture diminuaient sous forte dose et on observait, surtout chez les femelles de ce groupe, un comportement lié à la manipulation de l'animal, avec dos arqué et déplacement sur les orteils. On observait, à toutes les doses, une augmentation du taux tissulaire de fluoxétine et de norfluoxétine; la phospholipidose était surtout observée sous forte dose. On n'observait aucune augmentation significative de l'incidence de tumeurs ou du taux de mortalité.

On a administré de la fluoxétine à des souris, dans la nourriture, à raison d'environ 1,2, 4,8 et 12,1 mg/kg/jour (valeurs fondées sur les résultats de l'étude de toxicité à moyen terme de 3 mois). Curieusement, on a observé un taux de mortalité élevé chez les femelles sous forte dose, dès le début de l'étude de 2 ans, ce qui a obligé à réduire cette dose après 30 jours. La survie des femelles sous forte dose était réduite après 2 ans. Aucun effet toxique important n'a été observé chez les souris, hormis une augmentation modérée de l'ALT chez les mâles sous forte dose et de légers changements dans le poids des organes. On observait au microscope, à dose intermédiaire et forte, une dégénérescence hépatocellulaire, des dépôts adipeux dans le foie et une dégénérescence hépatocellulaire centrolobulaire. Il n'y avait aucun signe d'accumulation de phospholipides dans les poumons et aucun pouvoir oncogène n'a été constaté.

Une deuxième étude de 2 ans, réalisée chez la souris à doses similaires, a donné des résultats comparables. La survie à deux ans était réduite chez les femelles sous forte dose. On observait des convulsions cloniques, associées à la manipulation, à toutes les doses chez les mâles; chez les femelles, les convulsions étaient observées à forte dose, on observait également dans ce groupe une légère augmentation du poids du foie. À dose intermédiaire et forte, on observait des changements adipeux hépatiques, minimes ou modérés, et une cytomégalie hépatocellulaire. On observait également une augmentation, proportionnelle à la dose, de la concentration de fluoxétine et de norfluoxétine dans le tissu pulmonaire. Il n'y avait aucun signe d'accumulation de phospholipides dans les poumons et aucun pouvoir oncogène n'a été constaté.

#### Études de reproduction et de fertilité :

Des rates Wistar (30/dose) ont reçu 2, 5 ou 12,5 mg/kg/jour p.o., depuis 2 semaines avant l'accouplement jusqu'à la fin de la gestation ou de l'allaitement. Dans une deuxième étude, des rats mâles Wistar (40/dose) ont reçu dans la nourriture environ 1,5, 3,9 ou 9,7 mg/kg/jour, depuis 10 semaines avant l'accouplement jusqu'à la fin de la période de reproduction. On a accouplé les mâles traités avec des rates Wistar (40/dose) ayant reçu les mêmes doses depuis 3 semaines avant l'accouplement jusqu'à la fin de l'allaitement. Dans les deux études, on a observait une

baisse de la survie des rejetons sous forte dose. L'administration de fluoxétine n'a été associée ni à des effets tératogènes ni à des effets indésirables sur la fertilité ou le développement postnatal.

On n'a observé aucune perturbation de la fertilité des animaux adultes jusqu'à 12,5 mg/kg/jour (environ 1,5 fois la DMRH en mg/m<sup>2</sup>).

Dans une étude de toxicologie juvénile, on a administré de la fluoxétine à des rats CD (30/sexe/groupe) à raison de 0, 3, 10 ou 30 mg/kg/jour du 21<sup>e</sup> au 91<sup>e</sup> jour de vie; l'état clinique des rats a été surveillé. On a réalisé une nécropsie chez 10 rats/sexe/groupe, au 91<sup>e</sup> jour de vie, afin d'évaluer tout changement des paramètres suivants : biochimie, hématologie, longueur du fémur, poids des organes et histopathologie. Après une phase de récupération d'environ 11 semaines, on a évalué le sperme dans tous les groupes, et examiné au microscope les testicules et les épидидymes des rats sous 30 mg/kg/jour.

Le taux plasmatique, sous 30 mg/kg/jour, était multiplié par 5-8 (fluoxétine) et par 18-20 (norfluoxétine) par rapport au taux plasmatique mesuré habituellement en pédiatrie; sous 10 mg/kg/jour, le taux plasmatique de fluoxétine était multiplié par 2, et celui de la norfluoxétine par 8.

L'administration de 30 mg/kg/jour de chlorhydrate de fluoxétine du 21<sup>e</sup> au 90<sup>e</sup> jour de vie était associée à une baisse importante du gain de poids corporel, accompagnée de dégénérescence et de nécrose de tubes séminifères des testicules, de vacuolisation de l'épithélium de l'épididyme, de granulomes spermatiques dans l'épididyme, ainsi que d'immaturité et d'inactivité de l'appareil reproducteur des femelles.

Après une phase de récupération d'environ 11 semaines, les rats mâles sous 30 mg/kg/jour présentaient dégénérescence testiculaire, microgranulomes spermatiques des tubules séminifères, changement cribiforme de l'épithélium de l'épididyme, vacuolisation de l'épithélium de l'épididyme et des granulomes spermatiques dans l'épididyme. Tous les rats présentant un changement cribiforme présentaient également une dégénérescence testiculaire; la comparaison avec la phase de traitement a révélé que la dégénérescence testiculaire était irréversible. Par contre, on observait une diminution de l'importance et de l'étendue de la vacuolisation de l'épididyme, par rapport à la phase de traitement; la vacuolisation était donc réversible.

L'évaluation du sperme a montré que seuls les rats sous 30 mg/kg présentaient une baisse d'environ 30 % du nombre de spermatozoïdes, sans changement de forme ni de motilité. On observait une fertilité réduite dans ce groupe. Un retard de maturation sexuelle s'est produit chez les mâles sous 10 mg/kg/jour et chez les 2 sexes sous 30 mg/kg/jour. La portée de ces constatations chez l'humain est inconnue.

#### Études de mutagenèse :

Le pouvoir mutagène de la fluoxétine et de son dérivé, la norfluoxétine, a été évalué dans un ensemble d'épreuves *in vitro* et *in vivo*, notamment le test d'Ames, le test d'Ames modifié, le test de réparation de l'ADN dans les hépatocytes de rat, le test d'échange des chromatides sœurs dans la moelle osseuse de hamsters chinois et le test sur cellules de lymphome de souris. La fluoxétine et la norfluoxétine ont donné des résultats négatifs dans les 5 épreuves.

Études de tératogénèse :

Des rates Fisher 344 jamais accouplées (25/dose) ont été croisées avec des mâles témoins non traités et ont reçu (par gavage) 2, 5 ou 12,5 mg/kg/jour de fluoxétine, du 6<sup>e</sup> au 15<sup>e</sup> jour de gestation; les animaux ont été évalués au 20<sup>e</sup> jour de gestation. On observait une baisse du gain de poids et de la consommation de nourriture sous 12,5 mg/kg/jour. La fluoxétine était dépourvue d'effet tératogène et d'effets sur les paramètres de la reproduction.

On a effectué une insémination artificielle, chez des lapines Dutch Belted jamais accouplées (15/dose) à partir de sperme de lapins témoins non traités; on a ensuite administré aux lapines (par gavage) 2,5, 7,5 ou 15 mg/kg/jour de fluoxétine, du 6<sup>e</sup> au 18<sup>e</sup> jour de gestation. Les animaux ont été évalués au 28<sup>e</sup> jour. On a démontré une toxicité maternelle : baisse du gain de poids et de la consommation de nourriture à toutes les doses, de manière proportionnelle à la dose. Sous 15 mg/kg/jour, deux lapines sont mortes et trois ont avorté. Les résorptions étaient également plus nombreuses dans ce groupe. On n'observait aucun signe d'effet tératogène.

## RÉFÉRENCES

- 1) Altamura AC, Montgomery SA, Wernicke JF. The evidence for 20 mg a day of fluxetine as the optimal dose in the treatment of depression. *Brit J Psychiatry* 1988;153:109-112.
- 2) Aronoff GR, et coll. Fluxetine kinetics and protein binding in normal and impaired renal function. *Clin Pharmacol Ther* 1984;36:138-144.
- 3) Bouley M, Fau S, Leplat P, Davrinche P. Fluxetine and hyponatremia : A case report in the elderly. *J de Pharmacie Clin* 1998; 17:169-174.
- 4) Beasley C Jr, et coll. Fluxetine and suicide: A meta-analysis of controlled trials of treatment for depression. *Br. Med J* 1991;303:685-692.
- 5) Benfield P, Heel RC, Lewis SP. Fluxetine - a review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic efficacy in depressive illness. *Drugs* 1986;32:481-508.
- 6) Bergstrom RF, Peyton AL, Lemberger L. Quantification and mechanism of the fluxetine and tricyclic antidepressant interaction. *Clin Pharmacol Ther* 1992;51:239-248.
- 7) Bergstrom RF, Lemberger L, Farid NA, Wolen, RL. Clinical pharmacology and pharmacokinetics of fluxetine: a review. *Brit J Psychiatry* 1988;153:47-50.
- 8) Bremner JD. Fluxetine in depressed patients : a comparison with imipramine. *J Clin Psychiatry* 1984;45:414-419.
- 9) Buff DD, Brenner R, Kirtane SS, Gilboa R. Dysrhythmia associated with fluxetine treatment in an elderly patient with cardiac disease. *J Clin Psychiatry* 1991;52:174-176.
- 10) Carillo JA, et coll. Pharmacokinetic Interaction of Fluvoxamine and Thioridazine in Schizophrenic patients. *J Clin Psychopharmacol* 1999;19 : 494-499.
- 11) Chouinard G. A double-blind controlled clinical trial of fluxetine and amitriptyline in the treatment of outpatients with major depressive disorder. *J Clin Psychiatry* 1985;46:32-37.
- 12) Chouinard G, Jones B. No crossover of hypersensitivity between zimelidine and fluxetine. *Can Med Assoc J* 1984;131:1190.
- 13) Chouinard G, Sultan S. A case of Parkinson's Disease exacerbated by fluxetine. *Human Psychopharmacol* 1992;7:63-66.
- 14) Cooper GL. The safety of fluxetine - an update. *Brit J Psychiatry* 1988;153:77-86.

- 15) Droulers A, Bodak N, Oudjhani M et coll. Decrease of valproic acid concentration in the blood when coprescribed with fluoxetine. *J Clin Psychopharmacology* 1997;17:139-140.
- 16) Fabre LF, Putnam HP. A fixed-dose clinical trial of fluoxetine in outpatients with major depression. *J Clin Psychiatry* 1987;48:406-408.
- 17) Fairweather DB, Kerr JS, Harrison DA et coll. A double blind comparison of the effects of fluoxetine and amitriptyline on cognitive function in elderly depressed patients. *Human Psychopharmacology* 1993;8:41-47.
- 18) Fava M, Herzog D, Hamburg P et coll. Long-term use of fluoxetine in bulimia nervosa : a retrospective study. *Ann Clin Psychiat* 1990;2:53-56.
- 19) Feighner JP. A comparative study of fluoxetine and amitriptyline in patients with major depressive disorder. *J Clin Psychiatry* 1985;46:369-372.
- 20) Feighner JP, Boyer WF, Meredith CH, Hendrickson G. An overview of fluoxetine in geriatric depression. *Brit J Psychiatry* 1988;153:105-108.
- 21) Fichter M, Leibl K, Rief W, et coll. Fluoxetine versus placebo: a double-blind study with bulimic inpatients undergoing intensive psychotherapy. *Pharmacopsychiatry* 1991;24:1-7.
- 22) Fisch C. Effect of fluoxetine on the electrocardiogram. *J Clin Psychiatry* 1985;46:42-44.
- 23) Fluoxetine Bulimia Nervosa Collaborative Study Group: Fluoxetine in the treatment of bulimia nervosa. *Arch Gen Psychiat* 1992;49:139-147.
- 24) Fuller RW, Perry KW, and Molloy BB. Effect of 3-(p-Trifluoromethyl-phenoxy)-N-Methyl-3-Phenylpropylamine on the depletion of brain serotonin by 4-Chloroamphetamine. *J Pharmacol Exp Ther* 1975;193:796-803.
- 25) Goldbloom D, Kennedy S. Adverse interaction of fluoxetine and cyprohetadine in two patients with bulimia nervosa. *J Clin Psychiat* 1991;52:261-262.
- 26) Halper JP, Mann JJ. Cardiovascular effects of antidepressant medications. *Brit J Psychiatry* 1988;153:87-98.
- 27) Hartigan-Go K, et coll. Concentration-related pharmacodynamic effects of thioridazine and its metabolites in humans. *Clin Pharmacol Ther* 1996; 60 : 543-553.
- 28) Hindmarch I. A pharmacological profile of fluoxetine and other antidepressants, on aspects of skilled performance and car handling ability. *Brit J Psychiatry* 1988;153:99-104.

- 29) Jalil P. Toxic reaction following the combined administration of fluxetine and phenytoin : two case reports. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992;5:412-413.
- 30) Laakman G, Blaschke D, Engel R, Schwarz, A. Fluxetine vs amitriptyline in the treatment of depressed out-patients. *Brit J Psychiatry* 1988;153:64-68.
- 31) Lader MH. Fluxetine efficacy vs comparative drugs : an overview. *Brit J Psychiatry* 1988;153:51-58.
- 32) Lemberger L, Bergstrom RF, Wolen RL, et coll. Fluxetine : clinical pharmacology and physiologic disposition. *J Clin Psychiatry* 1985;46:14-19.
- 33) Lester BM, Cucca J, Andreozzi L, et coll. Possible association between fluxetine hydrochloride and colic in an infant. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1993;32:1253-1255.
- 34) Liu BA, Mittmann N, Knowles SR, Shear NH. Hyponatremia and the syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone associated with the use of selective serotonin reuptake inhibitors : a review of spontaneous reports. *Cdn Med Assn J* 1996; 155:519-527.
- 35) Lucena MI, Blanco E, Corrales MA, Berthed ml. Interaction of fluxetine and valproic acid. *Am J Psychiatry* 1998; 155:575.
- 36) Miranda MC, Armijo GV, Miranda PC. Severe hyponatremia in a female treated with fluxetine. *Revista Medica De Chile* 1999; 127:337-340.
- 37) Montgomery SA. The benefits and risks of 5-HT uptake inhibitors in depression. *Brit J Psychiatry* 1988;153:7-10.
- 38) Nash JF, Bopp RJ, Carmichael RH, et coll. Determination of fluxetine and norfluxetine in plasma by gas chromatography with electron-capture detection. *Clin Chem* 1982;28:2100-2102.
- 39) Reimherr FW, Wood DR, Byerley B, et coll. Characteristics of responders to fluxetine. *Psychopharmacol Bull* 1984;20:70-72.
- 40) Rickels K, et coll. Comparison of two dosage regimens of fluxetine in major depression. *J Clin Psychiatry* 1985;46:38-41.
- 41) Richelson E. Synaptic pharmacology of antidepressants : an update. *McLean Hosp J* 1988;XIII:67-88.
- 42) Romerio SC, Radanowicz V, Schlienger RG. SIADH with convulsions and coma in a patient using fluxetine. *Schweizerische Rundschau fur Medizin/Praxis* 2000; 89:404-410.

- 43) Schmidt MJ, Fuller RW, Wong DT. Fluxetine, a highly selective serotonin reuptake inhibitor : a review of preclinical studies. *Brit J Psychiatry* 1988;153(3):40-46.
- 44) Sommi RW, Crimson ml, and Bowden CL. Fluxetine: a serotonin-specific second-generation antidepressant. *Pharmacotherapy* 1987;7:001 -015.
- 45) Stark P, Fuller RW, Wong DT. The pharmacologic profile of fluxetine. *J Clin Psychiatry* 1985;46:7-13.
- 46) Stark P, Hardison CD. A review of multicenter controlled studies of fluxetine vs imipramine and placebo in outpatients with major depressive disorder. *J Clin Psychiatry* 1985;46:53-58.
- 47) Steiner W, Fontain R. Toxic reaction following the combined administration of fluxetine and 1-tryptophan: five case reports. *Biol Psychiatry* 1986;21:1067-1071.
- 48) VonBahr C, et al. Plasma levels of thioridazine and metabolites are influenced by the debrisoquin hydroxylation phenotype. *Clin Pharmacol Ther* 1991;49 (3):234-240.
- 49) Walsh BT. Fluxetine treatment in bulimia nervosa. *J. Psychosomatic Res* 1991;35 : 33-40.
- 50) Wilcox JA. Fluxetine and bulimia. *J. Psychoactive Drugs* 1990;22:81-82.
- 51) Wernicke JF, Bremner JD. Fluxetine effective in the long term treatment of depression. *Brit J Clin Practice* 1986;40:17-23.
- 52) Wernicke JF, Dunlop SR, Dornseif BE, Bosomworth JC, and Humbert M. Low-dose fluxetine therapy for depression. *Psychopharm Bull* 1988;24 (1).
- 53) Wheadon D, Rampey A, Thompson V, et coll. Lack of association between fluxetine and suicidality in bulimia nervosa. *J Clin Psychiatry* 1992;53:235-241.
- 54) Monographie de produit - PROZAC® (fluxetine hydrochloride) capsules de 10 et 20 mg. Eli Lilly Canada Inc. Date de révision : 07 juillet 2016. Numéro de contrôle : 192639



## INFORMATIONS IMPORTANTES À LIRE

### PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR



#### SANDOZ FLUOXETINE

Capsules de chlorhydrate de fluoxétine USP

Fluoxétine à 10 mg et 20 mg (sous forme de chlorhydrate de fluoxétine)

La présente notice est la troisième et dernière partie de la monographie du produit SANDOZ FLUOXETINE publiée lorsque le médicament a été approuvé pour vente au Canada. Elle est expressément destinée aux consommateurs. La notice est un résumé qui ne donne pas tous les renseignements sur SANDOZ FLUOXETINE. Consultez votre médecin ou votre pharmacien pour toute question sur le médicament.

Veillez lire le présent feuillet attentivement avant de commencer le traitement, même si vous avez déjà pris ce médicament auparavant. Conservez la notice avec votre médicament : vous pourriez avoir besoin de la relire.

### AU SUJET DU MÉDICAMENT

#### Indications :

SANDOZ FLUOXETINE vous a été prescrit par votre médecin pour soulager vos symptômes de :

- Dépression (tristesse, modification de l'appétit ou du poids, difficulté à se concentrer ou à dormir, fatigue, maux de tête, courbatures et douleurs inexplicables)
- Boulimie (trouble alimentaire caractérisé par la provocation de vomissements après avoir mangé)
- Ou trouble obsessionnel-compulsif (pensée, émotion, idée ou sensation récurrente et dérangeante; comportement récurrent, pensées ou actions non désirées)

#### Mode d'action :

SANDOZ FLUOXETINE fait partie de la famille des inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS). La fluoxétine agirait en faisant augmenter le taux d'une substance cérébrale appelée sérotonine (5-hydroxytryptamine).

#### Contre-indications :

Ne pas utiliser SANDOZ FLUOXETINE en cas de :

- allergie au médicament ou à un de ses ingrédients (voir Ingrédients non médicinaux)
- prise actuelle ou récente de thioridazine
- prise actuelle ou récente d'un antidépresseur de la famille des inhibiteurs de la monoamine-oxydase (p.ex. : sulfate de phénelzine, moclobémide)

#### Ingrédient médicinal :

Les capsules de SANDOZ FLUOXETINE contiennent un ingrédient actif appelé chlorhydrate de fluoxétine.

#### Ingrédients non médicinaux :

Les capsules SANDOZ FLUOXETINE de 10 mg et de 20 mg contiennent les ingrédients non médicinaux suivants : Acide stéarique, amidon, dioxyde de titane, D & C jaune #10, FD & C bleu #1, FD & C jaune #6, gélatine, lactose, laurylsulfate de sodium, silice colloïdale et talc. Les capsules de 10 mg contiennent également de l'oxyde de fer noir Sicomet.

#### Formes pharmaceutiques offertes :

Les capsules SANDOZ FLUOXETINE sont offertes en flacons de 100 et 500 (20 mg seulement).

### MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

**Durant ce type de traitement médicamenteux, il est important que vous et votre médecin ayez une bonne communication continue sur la façon dont vous vous sentez.**

SANDOZ FLUOXETINE ne doit pas être pris par des enfants de moins de 18 ans.

#### Apparition ou aggravation de problèmes émotionnels ou comportementaux

Particulièrement au cours des premières semaines de traitement ou quand la dose est changée, un petit nombre de patients qui prennent des médicaments de ce genre peuvent se sentir pires au lieu de se sentir mieux. Il peut y avoir apparition ou aggravation de sentiments d'agitation, d'hostilité, d'anxiété, d'impulsivité ou des pensées suicidaires, des idées de se faire du mal ou de faire du mal à d'autres. Les pensées et les gestes suicidaires peuvent survenir dans tout groupe d'âge, mais pourraient être plus susceptibles de se manifester chez les patients âgés de 18 à 24 ans. Si cela se produit chez vous ou chez une personne dont vous avez soin, **consultez votre médecin immédiatement**. En effet, une surveillance étroite par un médecin s'impose dans ce cas. **Ne décidez pas vous-même d'arrêter de prendre votre médicament**

Vous pourriez être plus susceptible d'avoir ce type de pensées si vous avez déjà envisagé de vous faire du mal.

Vous pourriez trouver utile de parler à un parent ou à un ami proche si vous êtes déprimé ou si vous souffrez d'anxiété et de lui demander de lire ce dépliant. Vous pourriez lui demander s'il croit que votre dépression ou votre anxiété s'aggrave ou s'il s'inquiète des changements qu'il observe dans votre comportement.

#### SANDOZ FLUOXETINE exerce un effet sur l'activité électrique de votre cœur

Dans de très rares cas, cet effet peut perturber le rythme cardiaque. Ces perturbations du rythme cardiaque sont plus susceptibles de se manifester chez les patients qui présentent

des facteurs de risque tels qu'une maladie cardiaque ou la prise de certains médicaments. En général, les femmes et les personnes âgées de plus de 65 ans sont exposées à un risque plus élevé. Il est très important que vous suiviez les directives de votre médecin en ce qui a trait à la posologie. Si vous présentez un symptôme quelconque de perturbation du rythme cardiaque comme des étourdissements, des palpitations (sensation de battements rapides, forts ou irréguliers), des évanouissements ou des convulsions, vous devriez consulter immédiatement un médecin.

Avant de commencer à prendre SANDOZ FLUOXETINE, dites à votre médecin ou à votre pharmacien :

- si vous avez déjà fait une réaction allergique à un médicament quelconque;
- si vous présentez une prolongation de l'intervalle QT/QTc ou si vous avez des antécédents familiaux de cette anomalie;
- si vous avez une maladie cardiaque;
- si vous avez des antécédents d'évanouissements;
- si vous avez des antécédents familiaux de mort subite d'origine cardiaque avant l'âge de 50 ans;
- si vous avez des troubles électrolytiques (faible taux sanguin de potassium ou de magnésium) ou des affections qui pourraient mener à des perturbations électrolytiques (p. ex. vomissements, diarrhée, déshydratation);
- si vous utilisez des diurétiques, des laxatifs ou subissez des lavements;
- tous vos troubles médicaux, y compris tout antécédent de troubles hépatiques ou rénaux, de convulsions ou de perte de connaissance, de diabète, de saignement ou si on vous a indiqué que votre numération plaquettaire est faible,
- si vous avez récemment subi une fracture ou si on vous a dit que vous souffrez d'ostéoporose ou que vous présentez des facteurs de risque d'ostéoporose;
- tout médicament (prescrit ou non) que vous prenez présentement ou avez pris récemment, en particulier tout inhibiteur de la monoamine-oxydase (p. ex., sulfate de phénelzine, sulfate de tranlylcypromine,
- moclobémide ou sélégiline), la thioridazine ou des anticoagulants, l'acide acétylsalicylique (p. ex. Aspirin) et d'autres anti-inflammatoires non stéroïdiens (p. ex. l'ibuprofène);
- si vous prenez du tamoxifène (utilisé pour traiter le cancer du sein);
- tout produit naturel ou à base d'herbes médicinales que vous prenez (p. ex. millepertuis appelé aussi herbe de Saint-Jean);
- si vous êtes enceinte ou songez à le devenir, ou si vous allaitez;
- vos habitudes de consommation d'alcool et, s'il y a lieu, de drogues illicites;
- si vous conduisez un véhicule ou effectuez des tâches dangereuses dans le cadre de votre travail.

#### **Glaucome à angle fermé**

SANDOZ FLUOXETINE peut causer une crise de glaucome aigu. Passer un examen de la vue avant de prendre SANDOZ FLUOXETINE pourrait aider à déterminer si vous présentez un risque de glaucome à angle fermé. Consultez un médecin sans tarder en cas de :

- douleur oculaire
- modifications de la vision
- gonflement ou rougeur de l'oeil ou autour de l'oeil

#### **Effets sur la grossesse et les nouveau-nés**

Si vous prenez déjà SANDOZ FLUOXETINE et que vous venez d'apprendre que vous êtes enceinte, vous devez communiquer avec votre médecin dès que possible.

#### **Prise de SANDOZ FLUOXETINE au début de la grossesse**

Certaines études laissent supposer qu'il y a une légère augmentation du risque de malformations congénitales du cœur chez les bébés dont les mères prennent

#### **SANDOZ FLUOXETINE pendant les premiers mois de la grossesse**

Dans la population générale, environ 1 bébé sur 100 naît avec une malformation cardiaque. Les études ont montré que ce taux augmente à environ 2 bébés sur 100 chez les mères qui prennent SANDOZ FLUOXETINE au début de la grossesse.

#### **Prise de SANDOZ FLUOXETINE vers la fin de la grossesse – Complications possibles à la naissance (attribuables au traitement de la mère par tout antidépresseur récent, y compris SANDOZ FLUOXETINE)**

Selon des rapports de cas signalés après la commercialisation, certains nouveau-nés dont la mère avait été traitée durant la grossesse par un ISRS (inhibiteur sélectif du recaptage de la sérotonine) ou par un antidépresseur plus récent ont présenté à la naissance des complications nécessitant une hospitalisation prolongée, une assistance respiratoire et l'alimentation par sonde. Les symptômes signalés comprenaient des difficultés à nourrir l'enfant, des difficultés respiratoires, des convulsions, une tension ou un relâchement excessif des muscles, une agitation et des pleurs continuels.

Dans la plupart des cas, la mère avait été traitée par l'antidépresseur durant le troisième trimestre de sa grossesse. Ces symptômes pourraient être dus à un effet indésirable direct que l'antidépresseur aurait sur le bébé ou encore à un syndrome de sevrage causé par l'arrêt soudain de l'exposition au médicament. De tels symptômes disparaissent normalement avec le temps.

Toutefois, si votre bébé présente l'un ou l'autre de ces symptômes, communiquez avec votre médecin sans tarder.

#### **Hypertension artérielle pulmonaire persistante du nouveau-né et antidépresseurs plus récents**

L'utilisation d'un ISRS, y compris SANDOZ FLUOXETINE, vers la fin de la grossesse pourrait accroître le risque d'une maladie pulmonaire grave appelée hypertension artérielle pulmonaire persistante du nouveau-né qui entraîne des difficultés respiratoires chez les nouveau-nés peu après la naissance. On sait que, dans la population générale, l'hypertension artérielle pulmonaire persistante du nouveau-né survient chez environ 1 ou 2 nouveau-nés par 1000 naissances, mais ce risque pourrait être de 2 à 6 fois plus élevé chez les bébés dont la mère a été traitée par un ISRS vers la fin de la grossesse.

Si vous êtes enceinte et que vous prenez un ISRS ou un antidépresseur plus récent, vous devriez parler avec votre médecin des risques et des avantages des différents traitements qui s'offrent à vous. Il est très important que vous n'arrêtiez PAS de prendre ces médicaments sans en avoir d'abord parlé à votre médecin. Voir EFFETS INDÉSIRABLES ET DIRECTIVES pour en savoir plus.

La prise de SANDOZ FLUOXETINE pourrait accroître votre risque de fractures si vous êtes une personne âgée, si vous souffrez d'ostéoporose ou si vous présentez d'autres facteurs de risque importants de fractures. Vous devriez faire preuve d'une grande prudence afin d'éviter les chutes, particulièrement si vous êtes étourdi ou si vous souffrez d'hypotension.

## INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

### Interactions médicamenteuses graves

**Ne prenez pas SANDOZ FLUOXETINE si vous prenez ou avez récemment pris :**

- un inhibiteur de la monoamine-oxydase (IMAO) (p. ex. phénelzine, tranylcypromine, moclobémide, sélégiline, linézolide, bleu de méthylène); ou
- de la thioridazine.

**Ne prenez pas SANDOZ FLUOXETINE si vous prenez ou avez récemment pris un inhibiteur de la monoamine-oxydase (IMAO) ou de la thioridazine.**

Avisez votre médecin de toute prise actuelle ou récente de médicament (prescrit ou en vente libre, ou produits naturels ou plantes médicinales), particulièrement :

- autres antidépresseurs (p. ex., ISRS, certains tricycliques), médicaments contre la schizophrénie ou la dépression bipolaire (p. ex., lithium)
- des anti-infectieux;
- des anticancéreux;
- des antiasthmatiques;
- des médicaments contre les nausées et les vomissements;
- des médicaments antidouleur;
- des diurétiques;
- certains médicaments susceptibles de modifier la coagulation du sang et de favoriser les saignements, tels des anticoagulants oraux (p. ex. la warfarine et le dabigatran) ainsi que l'acide acétylsalicylique (p. ex. Aspirin) et d'autres anti-inflammatoires non stéroïdiens (p. ex. l'ibuprofène);
- le tamoxifène, qui est utilisé pour traiter le cancer du sein;
- certains médicaments utilisés pour traiter les irrégularités des battements cardiaques (antiarythmiques);
- certains médicaments pour le diabète;
- d'autres médicaments qui influent sur la sérotonine, tels que le lithium, le linézolide, les médicaments contenant du tryptophane, le millepertuis ou les triptans utilisés pour traiter les migraines;
- certains médicaments antidouleur, comme le fentanyl (utilisé comme analgésique ou dans le traitement de la

douleur chronique), le tramadol, le tapentadol, la mépéridine, la méthadone, la pentazocine;

- certains médicaments contre la toux comme le dextrométorphan;
- les sédatifs comme les benzodiazépines.

Comme avec de nombreux médicaments agissant directement sur le cerveau, il faut réduire le plus possible la consommation d'alcool durant le traitement par de SANDOZ FLUOXETINE.

## BON USAGE DU MÉDICAMENT

- Il est très important de prendre SANDOZ FLUOXETINE exactement comme le médecin vous l'a indiqué. On recommande, en général, entre 20 et 80 mg par jour pour traiter la dépression et le trouble obsessionnel-compulsif, et entre 20 et 60 mg par jour pour traiter la boulimie.
- SANDOZ FLUOXETINE est généralement pris une fois par jour, avec ou sans nourriture. Si on vous a prescrit des capsules, il faut les avaler entières, sans les mâcher.
- Continuez le traitement même si vous ne vous sentez pas mieux, car votre médicament peut prendre plusieurs semaines avant de commencer à agir.
- Continuez à prendre SANDOZ FLUOXETINE jusqu'à ce que votre médecin vous dise d'arrêter.
- Parlez à votre médecin avant de cesser de prendre votre médicament.

**N'oubliez pas :**

**Ce médicament a été prescrit pour votre usage personnel. N'en donnez à personne d'autre, car des réactions indésirables parfois graves pourraient en résulter.**

### Dose habituelle chez l'adulte :

#### Dépression

Dose initiale habituelle : 20 mg par jour, le matin.

Dose maximale : 60 mg par jour.

#### Boulimie

Dose recommandée : 60 mg par jour.

#### Trouble obsessionnel-compulsif

Plage posologique : de 20 à 60 mg par jour.

### Dose oubliée :

Si vous oubliez une dose de SANDOZ FLUOXETINE, prenez-la dès que vous y pensez. Prenez la dose suivante à l'heure prévue. Ne doublez pas la dose pour compenser la dose manquée.

### Surdosage :

Si vous croyez avoir pris trop de SANDOZ FLUOXETINE, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même si vous ne présentez pas de symptômes.

## EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

Comme tous les médicaments, SANDOZ FLUOXETINE peut entraîner des effets secondaires. Vous pourriez n'en ressentir

aucun. Généralement, les effets secondaires sont bénins et transitoires, mais certains peuvent être graves. Certains de ces effets secondaires peuvent être reliés à la dose. Consultez votre médecin en cas d'effet secondaire, quel qu'il soit, car il pourrait falloir ajuster la dose.

Les effets indésirables les plus fréquents de SANDOZ FLUOXETINE sont :

- nausées
- étourdissements
- maux de tête
- anxiété
- nervosité
- somnolence
- insomnie (difficulté à s'endormir ou à rester endormi)
- fatigue
- faiblesse
- diarrhée
- dérangement d'estomac
- bouche sèche
- perte d'appétit
- transpiration excessive

SANDOZ FLUOXETINE ne perturbe généralement pas les activités quotidiennes. Toutefois, en cas de somnolence, il faut s'abstenir de conduire ou d'utiliser des machines.

Bien qu'une réduction du désir sexuel et des performances et de la satisfaction sexuelles puisse être causée par un trouble psychiatrique, elle peut aussi être associée à la prise de ce médicament. À l'occasion, ces symptômes peuvent persister après l'arrêt de SANDOZ FLUOXETINE.

SANDOZ FLUOXETINE peut élever les concentrations de « prolactine », une hormone, mesurées par une analyse de sang. Les symptômes associés à une concentration élevée de prolactine peuvent inclure :

Chez les hommes : enflure des seins, difficulté à obtenir ou à maintenir une érection ou autre dysfonctionnement sexuel.

Chez les femmes : sensibilité des seins, fuite de lait, absence de règles ou autres problèmes liés au cycle menstruel.

**Si vous présentez un symptôme quelconque lié à une perturbation possible du rythme cardiaque tel qu'étourdissements, palpitations, évanouissement ou convulsions, vous devez consulter immédiatement un médecin.**

#### Symptômes à l'arrêt du traitement

Consultez votre médecin avant d'arrêter de prendre ou de diminuer votre dose de SANDOZ FLUOXETINE. À l'arrêt du traitement par SANDOZ FLUOXETINE, des symptômes ont déjà été signalés, entre autres, maux de tête, insomnie, paresthésie (engourdissement, picotements, brûlure ou fourmillement), nervosité, anxiété, nausées, transpiration, étourdissement, énervement et faiblesse. Ces symptômes disparaissent habituellement sans nécessiter un traitement. Avertissez votre médecin immédiatement si vous présentez ces symptômes ou d'autres symptômes. Votre médecin pourrait alors modifier votre dose de SANDOZ

FLUOXETINE afin d'atténuer ces symptômes. Voir section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS pour en savoir plus.

#### Effets sur les nouveau-nés

Certains nouveau-nés de mères qui prenaient des ISRS (inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine) ou d'autres nouveaux antidépresseurs, durant la grossesse, ont présenté des symptômes tels que difficultés alimentaires ou respiratoires, agitation et pleurs incessants. Si votre bébé présente l'un de ces symptômes, avisez-en votre médecin le plus tôt possible. Pour de plus amples informations, voir MISE EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.

Effets secondaires graves et mesure à prendre				
Symptôme ou effet		Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin immédiatement
		Si l'effet est sévère uniquement	Dans tous les cas	
Fréquent	Réactions allergiques [rougeur de la peau, urticaire, démangeaisons, enflure des lèvres, du visage, de la langue ou de la gorge, difficulté à respirer, respiration sifflante, essoufflements, éruptions cutanées, boursoufflures de la peau, lésions ou douleur dans la bouche ou les yeux]			√*
	Réactions allergiques (éruptions, urticaire seule)		√	
Inconnu	numération plaquettaire : Ecchymoses ou saignement inhabituel de la peau ou ailleurs		√	
Peu fréquent	Hallucinations (images ou sons étranges)		√	
	Incapacité à uriner		√	
	Akathisie (agitation et incapacité de rester immobile, assis ou debout)		√	
	Convulsions (perte de conscience et tremblements incontrôlables)			√

Effets secondaires graves et mesure à prendre				
Symptôme ou effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin immédiatement	
	Si l'effet est sévère uniquement	Dans tous les cas		
	Manie (comportement et pensées hyperactifs)		√	
Rare	Saignements digestifs (vomissement de sang ou sang dans les selles)			√
	Glaucome à angle fermé : douleur oculaire, modifications de la vision et gonflement ou rougeur de l'œil ou autour de l'œil			√
	Trouble hépatique [symptômes, entre autres : nausées, vomissement, perte d'appétit s'accompagnant de démangeaisons, de jaunissement de la peau ou des yeux et d'urines foncées]			√
	Mouvements incontrôlables du corps ou du visage		√	
	Taux de sodium abaissé (fatigue, faiblesse et confusion avec muscles douloureux, raides ou mal coordonnés)		√	
Très rare	Syndrome sérotoninergique (la plupart des symptômes suivants, ou tous : confusion, agitation, transpiration, tremblements, frissons, hallucinations, sursauts subits des muscles, pouls rapide)			√

Effets secondaires graves et mesure à prendre				
Symptôme ou effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin immédiatement	
	Si l'effet est sévère uniquement	Dans tous les cas		
Voir Mises en garde et précautions	Apparition ou aggravation de problèmes émotionnels ou comportementaux			√

*Cette liste d'effets secondaires n'est pas complète. En cas d'effet inattendu en prenant SANDOZ FLUOXETINE, contactez votre médecin ou votre pharmacien.*

#### **RANGEMENT DU MÉDICAMENT**

Conservez tous les médicaments hors de la portée et de la vue des enfants.  
SANDOZ FLUOXETINE doit être conservé dans sa version originale ensemble à la température ambiante (15 °C - 30 °C), dans un endroit sec et hors du soleil direct. La date de péremption du médicament est imprimée sur l'étiquette de l'emballage.  
Ne pas utiliser le médicament après la date d'expiration. Si votre médecin vous dit de cesser de prendre SANDOZ FLUOXETINE ou vous constatez qu'ils ont dépassé leur date de péremption, s'il vous plaît revenir tout à gauche sur à votre pharmacien.

#### **Déclaration des effets secondaires**

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés d'être associés avec l'utilisation d'un produit de santé par :

- Visitant le site Web des [déclarations des effets indésirables](https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html) (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courrier, ou par télécopieur ; ou
- Téléphonant sans frais 1-866-234-2345.

*REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.*

#### **POUR DE PLUS AMPLES INFORMATIONS**

**Pour en savoir davantage au sujet de Sandoz Fluoxetine, vous pouvez :**

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à

l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements pour les patients sur les médicaments. Ce document est publié sur le [site Web de Santé Canada \(https://www.canada.ca/fr/sante-canada.html\)](https://www.canada.ca/fr/sante-canada.html), le site Web du fabricant [www.sandoz.ca](http://www.sandoz.ca), ou

en téléphonant le 1-800-361-3062.

Ce feuillet a été rédigé par Sandoz Canada Inc

Dernière révision : 27 Juillet 2018