

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

^{Pr}BIO-Fluoxétine

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

Antidépresseur/Antiobsessionnel/Antiboulimique

Biomed Pharma
1B-9450 Boulevard Langelier,
Montréal, Québec
H1P 3H8

Date de révision:
Le 29 septembre 2020

Numéro de contrôle: 243616

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE	3
CONTRE-INDICATIONS.....	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	5
EFFET INDÉSIRABLES	14
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	23
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	28
SURDOSAGE.....	30
MODE D’ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	32
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ	35
FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.....	35
DISPONIBILITÉ DES FORMES POSOLOGIQUES.....	35
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	36
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....	36
ESSAIS CLINIQUES	37
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	39
TOXICOLOGIE.....	41
RÉFÉRENCES.....	46
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR.....	50

PrBIO-Fluoxétine
Capsules à 10 mg et à 20 mg

PARTIE I: RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique / Teneur	Ingrédients non médicinaux
Orale	Capsules / 10 mg et 20 mg	<p>BIO-Fluoxétine à 10 mg et à 20 mg contient: silice colloïdale anhydre, stéarate de magnésium, l'amidon pré-gélatinisé et le talc purifié.</p> <p>Coquilles de la capsule :</p> <p><u>10 mg</u> : Encre noire (oxyde de fer noir, alcool butylique, alcool déshydraté, alcool isopropylique, hydroxyde de potassium, propylène glycol, gomme laque, solution forte d'ammoniac), FD & C Blue no. 1, gélatine, oxyde de fer jaune et dioxyde de titane.</p> <p><u>20 mg</u> : Encre noire (oxyde de fer noir, alcool butylique, alcool déshydraté, alcool isopropylique, hydroxyde de potassium, propylène glycol, gomme laque, solution forte d'ammoniac), érythrosine, gélatine, indigo carmin, jaune quinoléine et dioxyde de titane.</p>

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

Adultes

Dépression

BIO-Fluoxétine (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

BIO-Fluoxétine 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 BIO-Fluoxétine : 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 BIO-Fluoxétine au long cours pour ces indications doit réévaluer régulièrement l'utilité à long terme du médicament pour le patient.

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, et on trouvera un bref discussion aux sections appropriées (MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Populations particulières : Gériatrie; POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Pédiatrie (< 18 ans) : BIO-Fluoxétine n'est pas indiqué chez les patients de 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 : BIO-Fluoxétine (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 l'agitation extrême progressant vers le délire et le coma. Ces réactions sont également survenues au début d'un traitement par IMAO après l'arrêt récent d'un ISRS. Certains tableaux cliniques évoquaient le syndrome malin des neuroleptiques (p. ex., syndrome sérotoninergique). BIO-Fluoxétine ne doit pas être administré en concomitance avec un IMAO (incluant l'antibiotique linézolide et le chlorure de méthylthioninium, dérivé de la thiazine [bleu de méthylène], deux IMAO souvent méconnus) ni administré moins de 14 jours après la fin d'un traitement par IMAO.

En raison de la très longue demi-vie d'élimination de la fluoxétine et de son métabolite majeur, il faut attendre au moins 5 semaines après l'arrêt de BIO-Fluoxétine avant de commencer un traitement par 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 en concomitance avec BIO-Fluoxétine, ou pendant un minimum de 5 semaines après la fin d'un traitement par BIO-Fluoxétine, et BIO-Fluoxétine ne doit pas être administré dans les 2 semaines après la 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 (notamment, la paroxétine, la fluoxétine et la fluvoxamine), entraînent une augmentation de la concentration plasmatique de thioridazine. BIO-Fluoxétine 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: Données d'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.

Les faibles dénominateurs 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

Il existe des rapports d'essais cliniques et de post-commercialisation portant sur les ISRS et les nouveaux antidépresseurs, signalant chez les enfants et les adultes, les événements indésirables graves de type agitation associés à des blessures infligées à soi-même ou aux autres. Ces événements de type agitation comprennent: acathisie, agitation, désinhibition, labilité émotionnelle, hostilité, comportement agressif, 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 BIO-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 prenant présentement des ISRS ou d'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 qu'on a pris la décision de cesser le 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 : Événements 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 métabolite actif, la norfluoxétine, une modification de la posologie ne sera pas totalement reflétée dans les concentrations plasmatiques avant plusieurs semaines, 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 l'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. Ceci peut avoir des conséquences quand le traitement doit être abandonné ou quand les médicaments prescrits peuvent interagir avec fluoxétine et norfluoxétine, même après l'arrêt de la fluoxétine.

Utilisation de BIO-Fluoxétine durant la 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 BIO-fluoxétine. Le mécanisme en demeure inconnu. La fluoxétine ne devrait être utilisée durant la grossesse que si les avantages potentiels justifient le risque potentiel pour le fœtus, en tenant compte des risques associés à une dépression non traitée.

Selon des rapports de cas signalés post-commercialisation, certains nouveau-nés ayant été exposés à la fluoxétine, à d'autres ISRS (inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine) ou à des antidépresseurs plus récents vers la fin du troisième trimestre de la grossesse, ont présenté des complications nécessitant une hospitalisation prolongée, une assistance respiratoire et l'alimentation par sonde. Ces complications peuvent survenir dès l'accouchement. Avant d'administrer BIO-Fluoxétine 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).

Changement de poids :

Une perte de poids significative, particulièrement chez les patients déprimés maigres ou âgés, peut représenter une réaction indésirable au traitement. Il faut administrer BIO-Fluoxétine avec prudence aux patient souffrant d'anorexie mentale et seulement si les avantages attendus (ex. traitement de la dépression comme comorbidité) emportent clairement sur le risque possible de perte de poids.

Perturbation psychomotrice :

Il faut aviser les patients de ne pas conduire un véhicule, ni d'entreprendre des tâches dangereuses jusqu'à ce qu'ils soient raisonnablement sûrs qu'BIO-Fluoxétine 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 BIO-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 BIO-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.

Cancérogénèse et mutagenèse

Pour les données animales, voir Partie II : TOXICOLOGIE

Cardiovasculaire

La fluoxétine est associée à un risque de prolongation de l'intervalle QTc (voir EFFETS INDÉSIRABLES : Constatations relatives à l'ECG, INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES et MODE D'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 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 chez ces patients, surtout si le problème concomitant peut perturber la biotransformation du médicament ou la réponse hémodynamique.

Dépendance

Arrêt du traitement par fluoxétine (pharmacovigilance et essais cliniques):

Il faut surveiller l'apparition de tout symptôme qui peut accompagner l'arrêt du traitement (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 ces patients pour déceler tout signe d'utilisation abusive de BIO-Fluoxétine.

Endocrinienne/métabolisme

Diabète :

Chez les patients diabétiques, la fluoxétine peut modifier l'équilibre de la glycémie. L'hypoglycémie est survenue pendant le traitement par la fluoxétine et l'hyperglycémie est survenue après l'arrêt du traitement. Comme c'est le cas avec de nombreux médicaments quand ils sont pris de façon concomitante par des patients diabétiques, il peut être nécessaire d'ajuster la posologie d'insuline ou de tout hypoglycémiant oral quand on instaure ou arrête le traitement par la fluoxétine.

Hématologique

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., thrombocytopénie).

Hépatique/biliaire/pancréatique

Insuffisance hépatique :

Comme la clairance de la fluoxétine et de la norfluoxétine peut être réduite en cas d'insuffisance hépatique, notamment en présence d'une cirrhose, on doit adopter une posologie réduite ou des prises moins fréquentes (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE).

Neurologique

Crises convulsives :

Il faut utiliser BIO-Fluoxétine avec prudence chez les patients ayant des antécédents de troubles convulsifs. L'incidence de crises convulsives associées à la fluoxétine pendant les essais cliniques n'a pas semblé être différente de celle observée avec les autres antidépresseurs sur le marché. Les patients ayant des antécédents de troubles convulsifs ont toutefois été exclus de ces essais.

Il faut éviter l'administration concomitante d'électrochocs, en raison du manque d'expérience dans ce domaine. De rares cas de crise convulsive prolongée ont été signalés chez des patients recevant de la fluoxétine et un traitement par électrochocs.

Syndrome sérotoninergique/syndrome malin des neuroleptiques :

Dans de rares cas, des manifestations évoquant un syndrome sérotoninergique ou un syndrome malin des neuroleptiques sont survenues pendant un traitement par des ISRS, y compris BIO-Fluoxétine, surtout quand il était donné en association avec un autre médicament sérotoninergique ou un neuroleptique. Comme ces syndromes peuvent entraîner des états susceptibles de menacer la vie, il faut cesser le traitement par BIO-Fluoxétine et commencer un traitement symptomatique de soutien s'il survient de telles manifestations (c'est-à-dire un ensemble de symptômes, par exemple hyperthermie, rigidité, myoclonie, instabilité autonome accompagnée de fluctuations rapides possibles des signes vitaux, changements de l'état mental tels que confusion, irritabilité, agitation extrême progressant vers le délire et le coma). À cause du risque de syndrome sérotoninergique et de syndrome malin des neuroleptiques, BIO-Fluoxétine ne doit pas être administré en concomitance avec un IMAO (y compris le linézolide, un antibiotique, et le chlorure de méthylthionine [bleu de méthylène], un colorant thiazinique, des exemples moins connus d'IMAO) ou un précurseur de la sérotonine (tels que le L-tryptophane ou l'oxitriptan), et son association avec un autre médicament sérotoninergique (les triptans, certains antidépresseurs tricycliques, le lithium, le tramadol, le millepertuis) impose la prudence à cause du risque de syndrome sérotoninergique (voir CONTRE-INDICATIONS et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

Psychiatrique

Risque de suicide :

La possibilité d'une tentative de suicide fait partie intégrante de la dépression et d'autres troubles psychiatriques et peut persister jusqu'à l'obtention d'un soulagement marqué. Comme tel est le cas avec d'autres médicaments produisant une activité pharmacologique similaire (antidépresseurs), des rapports isolés ont fait état d'idées et de comportements suicidaires constatés durant un traitement par la fluoxétine ou peu après son arrêt.

Le lien causal entre la fluoxétine et ces réactions n'a pas été établi. Toutefois, dans une analyse d'études regroupées sur l'emploi d'antidépresseurs pour le traitement de troubles psychiatriques, la FDA a relevé un risque accru de pensées suicidaires ou de comportements suicidaires chez les enfants et les jeunes adultes (< 25 ans) sous antidépresseur par rapport au placebo.

Il faut surveiller de près les patients à haut risque pendant une pharmacothérapie et envisager la possibilité d'une hospitalisation. Les médecins doivent encourager les patients de tout âge à signaler l'apparition ou l'aggravation de pensées ou de sentiments causant une détresse peu importe le moment. Afin de réduire au minimum le risque de surdosage, il faut prescrire la quantité de médicament efficace la plus faible pour traiter le patient.

La concomitance entre la dépression et d'autres troubles psychiatriques étant bien connue, les précautions qui s'appliquent au traitement de la dépression s'appliquent également au traitement des autres troubles psychiatriques (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités: Association possible avec des changements comportementaux et émotionnels, dont l'automutilation).

Activation de manie ou d'hypomanie :

Pendant les essais cliniques, réalisés surtout auprès de patients atteints de dépression unipolaire, environ 1 % des patients traités par la fluoxétine ont présenté une hypomanie ou une manie. L'incidence de tels épisodes dans un ensemble général de patients, pouvant comprendre également des cas de dépression bipolaire, est inconnue. 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 atteints d'un trouble bipolaire peuvent être plus susceptibles de présenter un épisode maniaque quand ils sont traités uniquement avec un antidépresseur. 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'administration concomitante d'électrochocs et de la fluoxétine. On a rapporté de rares cas de crises convulsives prolongées, sous fluoxétine, lors de l'administration d'électrochocs.

Rénale

Insuffisance rénale grave:

Comme la fluoxétine est en grande partie métabolisée, son excrétion urinaire sous forme inchangée est faible. Le traitement prolongé par la fluoxétine n'ayant pas été évalué chez suffisamment de patients atteints d'insuffisance rénale marquée, il est recommandé d'utiliser cet agent avec prudence chez ces patients.

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 essais contrôlés de 6 semaines, menés auprès de patients de ≥ 60 ans, 10 des 323 patients sous fluoxétine et 6 des 327 patients sous placebo ont présenté une baisse des concentrations de sodium sérique au-dessous des valeurs de référence; cette différence n'était pas statistiquement significative. La concentration sérique la plus faible enregistrée chez un patient sous fluoxétine était de 129 mmol / L. Les diminutions observées n'étaient pas cliniquement significatives.

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.

Troubles oculaires

Glaucome à angle fermé

Comme les autres antidépresseurs, BIO-Fluoxétine 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.

Populations particulières

Fertilité, femmes enceintes et nouveau-nés :

Fertilité masculine :

Des données obtenues chez les animaux ont démontré que l'administration de la 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 la fluoxétine. Aucune répercussion sur la fertilité humaine n'a été observée.

Femmes enceintes et nouveau-nés

Il n'existe aucune étude clinique adéquate et bien contrôlée sur l'utilisation de la fluoxétine chez la femme enceinte. BIO-Fluoxétine ne doit pas être administré aux femmes enceintes ou désirant le devenir, sauf si le médecin traitant juge que les avantages attendus pour la patiente l'emportent largement sur les risques possibles pour 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 $1 / 100$. BIO-Fluoxétine ne devrait être utilisé durant la grossesse que si les avantages attendus l'emportent sur le risque potentiel pour le fœtus, en tenant compte des risques associés à une dépression non traitée.

Complications associées aux ISRS en fin de troisième trimestre

Des rapports de post-commercialisation 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 BIO-Fluoxétine 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) :

L'exposition aux ISRS, y compris la fluoxétine, vers la fin de la grossesse pourrait augmenter le risque d'hypertension pulmonaire persistante du nouveau-né (HPPN). HPPN, dont la fréquence est de $1-2 / 1000$ naissances vivantes dans la population en général, est associée à une morbidité et à une mortalité néonatale importante. Dans une étude cas- témoin rétrospective de 377 femmes qui avaient donné naissance à des nourrissons atteints d'HPPN et de 836 qui avaient accouché de nourrissons en bonne santé, le risque d'HPPN était 6 fois plus élevé chez les nourrissons exposés aux ISRS après la 20^e semaine de gestation, par rapport aux nourrissons non exposés aux antidépresseurs durant la grossesse. Une étude de 831 324 nourrissons 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 :

BIO-Fluoxétine et ses métabolites passent dans le lait maternel, et on a observé une concentration plasmatique élevée de ces substances chez les nourrissons allaités. Les femmes sous BIO-Fluoxétine 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 était de $70,4 \text{ ng / ml}$. Le taux plasmatique était de $295,0 \text{ ng / ml}$ chez la mère. Aucune réaction indésirable du nourrisson 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 était de 69 ng / ml et celle de norfluoxétine, 90 ng / ml. Le deuxième jour de l'allaitement, la concentration plasmatique de fluoxétine chez le nourrisson atteignait 340 ng / ml et celle de norfluoxétine, 208 ng / ml.

Pédiatrie (< 18 ans) :

BIO-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; 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 inhabituelles 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).

EFFETS INDÉSIRABLES

Généralités

Effets indésirables fréquemment observés

Durant les essais cliniques, les effets indésirables les plus fréquentes avec l'utilisation de la fluoxétine, et dont l'incidence n'était pas équivalente sous placebo comprenaient : symptômes relevant du SNC (notamment, les maux de tête, la nervosité, l'insomnie, la somnolence, la fatigue ou l'asthénie, l'anxiété, les tremblements et les étourdissements ou la sensation ébrieuse), symptômes digestifs (notamment, les nausées, la diarrhée, la bouche sèche et l'anorexie) et la 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 effet indésirables. Les effets indésirables ayant le plus souvent motivé l'arrêt du traitement lors des essais sur la dépression chez l'adulte et le patient âgé étaient de nature psychiatrique (surtout nervosité, anxiété et insomnie), digestive (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 d'effet 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 d'effets indésirables. Les plus fréquentes (incidence <2 %) étaient l'insomnie, l'anxiété et les éruptions cutanées.

Évènements 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, et la fluoxétine a rarement été associée à ces symptômes. La concentration plasmatique de la fluoxétine et de la norfluoxétine baisse graduellement après l'arrêt du traitement, ce qui évite de devoir réduire graduellement la dose chez la plupart des patients (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Effets indésirables graves

Les pensées et gestes suicidaires sont beaucoup plus fréquents chez les patients déprimés que dans la population général. On estime que le suicide est de 22 à 36 fois plus prévalent chez les patients déprimés que dans la population 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 effets indésirables fréquemment signalés sous fluoxétine dans les essais cliniques, dont les réactions allergiques.

Effets indésirables rapportées durant les essais cliniques

Lorsque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables observés pourraient être différents à ceux en pratique et ne devraient pas être comparés à ceux obtenus lors d'essais cliniques sur un autre produit. Les renseignements provenant d'essais cliniques permettent de relever les effets indésirables liés au médicament et de donner une idée approximative de leurs taux.

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

Adultes

Les tableaux suivants utilisent une terminologie basée sur le dictionnaire COSTART pour classer les événements indésirables rapportés. Les fréquences rapportées représentent la proportion des patients ayant présenté au moins une fois au cours du traitement un événement indésirable du type désigné. Un événement était jugé lié au traitement s'il 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 signalés sous fluoxétine n'étaient pas nécessairement causés par le médicament.

Le prescripteur doit réaliser que les chiffres présentés dans les tableaux ne peuvent servir à prédire l'incidence 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 effets indésirables dans la population étudiée.

Tableau 1: Incidence des événements indésirables liées au traitement dans les essais comparant la fluoxétine et le placebo, selon l'indication

<i>Pourcentage de patients rapportant l'événement</i>								
Système/ Événement indésirable	DÉPRESSION * (Adultes)		DÉPRESSION (Gériatrie)		TOC*		BOULIMIE*	
	Fluoxétine (N = 1728)	Placebo (N = 975)	Fluoxétine (N = 335)	Placebo (N = 336)	Fluoxétine (N = 266)	Placebo (N = 89)	Fluoxétine (N = 450)	Placebo (N = 267)
Système nerveux								
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
Appareil digestif								
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	--	--	--	--
Peau et phanères								
Sudation	8	3	7	3	7	0	8	3
Éruption cutanée	4	3	--	--	6	3	4	4

<i>Pourcentage de patients rapportant l'événement</i>								
Système/ Événement indésirable	DÉPRESSION * (Adultes)		DÉPRESSION (Gériatrie)		TOC*		BOULIMIE*	
	Fluoxétine (N = 1728)	Placebo (N = 975)	Fluoxétine (N = 335)	Placebo (N = 336)	Fluoxétine (N = 266)	Placebo (N = 89)	Fluoxétine (N = 450)	Placebo (N = 267)
Organisme entier								
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	--	--	--	--
Appareil respiratoire								
Rhinite	--	--	9	14	--	--	--	--
Pharyngite	3	3	--	--	11	9	10	5
Sinusite	1	4	3	7	5	2	6	4
Bâillement	--	--	--	--	7	--	11	--
Appareil cardiovasculaire								
Vasodilatation	3	2	--	--	5	0	2	1
Appareil génito-urinaire								
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 ≥ 5 % sous fluoxétine et ≥ 2 fois l'incidence sous placebo, pour ≥ 1 indication) dans la dépression, le TOC et la boulimie dans les essais cliniques contrôlés menés aux États-Unis.

Le tableau 2 énumère les événements indésirables liées au traitement survenues chez ≥ 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: Incidence des événements indésirables liées au traitement des essais comparant fluoxétine et placebo, pour toutes indications

<i>Pourcentage de patients signalant l'événement</i>		
Appareil/Événement indésirable*	Dépression, TOC, et boulimie regroupés	
	Fluoxétine (N = 2444)	Placebo (N = 1331)
Organisme entier		
Céphalée	21	20
Asthénie	12	6
Syndrome grippal	5	4
Fièvre	2	1
Appareil cardiovasculaire		
Vasodilatation	3	1

<i>Pourcentage de patients signalant l'événement</i>		
Appareil/Événement indésirable*	Dépression, TOC, et boulimie regroupés	
	Fluoxétine (N = 2444)	Placebo (N = 1331)
Palpitations	2	1
Appareil digestif		
Nausée	23	10
Diarrhée	12	8
Anorexie	11	3
Bouche sèche	10	7
Dyspepsie	8	5
Flatulence	3	2
Vomissements	3	2
Métabolisme et nutrition		
Perte de poids	2	1
Système nerveux		
Insomnie	20	11
Anxiété	13	8
Nervosité	13	9
Somnolence	13	6
Étourdissements	10	7
Tremblements	10	3
Baisse de la libido	4	--
Appareil respiratoire		
Pharyngite	5	4
Bâillement	3	--
Peau et phanères		
Transpiration	8	3
Éruption cutanée	4	3
Prurit	3	2
Organes des sens		
Vision anormale	3	1

* Les réactions incluses ont été rapportées par ≥ 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 événements indésirables associées à l'arrêt de la fluoxétine (incidence d'au moins 1 % et incidence au moins 2 fois plus élevée qu'avec le placebo dans les essais cliniques ne recueillant que les manifestations primaires associées à l'arrêt du traitement) dans la dépression, le TOC et la boulimie. Pour les symptômes associés à l'arrêt de la fluoxétine dans les essais cliniques et en pharmacovigilance, voir EFFETS INDÉSIRABLES: Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation du produit.

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

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

Dysfonction sexuelle chez l'homme et la femme avec les 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 l'incidence 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 l'incidence 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 ≥ 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.

Événements indésirables liés au traitement

La liste suivante présente toutes les événements indésirables liés au traitement, rapportées sous fluoxétine à un moment quelconque des essais cliniques menés aux États-Unis (10 782 patients), à l'exception (1) de ceux énumérées dans les Tableaux 1 ou 2 ci-dessus ou dans leurs renvois en bas de page, ou ailleurs dans la monographie du produit, (2) de ceux pour lesquelles la terminologie COSTART était peu descriptive ou trompeuse, (3) de ceux pour lesquelles une relation causale avec l'emploi de fluoxétine était jugée improbable et (4) de celles n'étant survenues que chez 1 patient traité par la fluoxétine et dont la probabilité de menace aiguë du pronostic vital était faible.

Les événements sont de plus réparties par système organique et leur fréquence s'établit comme suit : 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

Fréquents : frissons

Peu fréquents : frissons et fièvre, œdème du visage, sentiment d'être anormal, surdose intentionnelle, malaise, douleur pelvienne, tentative de suicide.

Rares: 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.

Appareil cardiovasculaire

Fréquents : hémorragie, hypertension.

Peu fréquents : angine de poitrine, arythmie, insuffisance cardiaque congestive, hypotension, migraine, infarctus du myocarde, hypotension orthostatique, syncope, tachycardie, céphalée vasculaire.

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

Appareil digestif

Fréquents : augmentation de l'appétit, nausée et vomissements.

Peu fréquents : stomatite aphteuse, calculs biliaires, colite, dysphagie, éructation, œsophagite, gastrite, gastro-entérite, glossite, hémorragie gingivale, hyperchlorhydrie, augmentation de la salivation, résultats anormaux des épreuves de la fonction hépatique, méléna, ulcération buccale, nausée ou vomissement ou diarrhée, ulcère gastrique, stomatite, soif.

Rares: douleur biliaire, diarrhée sanguinolente, cholécystite, ulcère duodénal, entérite, ulcère de l'œsophage, incontinence fécale, hémorragie gastro-intestinale, hématémèse, hémorragie du côlon, hépatite, obstruction intestinale, stéatose hépatique, douleur à l'œsophage, pancréatite, ulcère gastro-duodénal, hémorragie rectale, hypertrophie des glandes salivaires, ulcère gastrique hémorragique, œdème de la langue.

Système endocrinien

Peu fréquents : hypothyroïdie

Rares : acidose diabétique, diabète.

Système sanguin et lymphatique

Peu fréquents : anémie, ecchymoses.

Rares : dyscrasie sanguine, anémie hypochrome, leucopénie, lymphœdème, lymphocytose, pétéchies, purpura, thrombocythémie, thrombocytopénie.

Métabolisme et nutrition

Fréquents: gain de poids.

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

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

Appareil locomoteur

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

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

Système nerveux

Fréquents: mouvements anormaux/tremblements¹, agitation, amnésie, confusion, labilité émotionnelle, fatigue², céphalée, anomalies du sommeil³.

Peu fréquents: 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.

Rares: 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 fréquents: asthme, épistaxis, hoquet, hyperventilation.

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

Peau et phanères

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

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

Organes de sens

Fréquents: otalgie, troubles du goût, 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*⁴, pollakiurie.

Peu fréquents: avortement*, albuminurie, aménorrhée*, distension mammaire, douleur mammaire, cystite, dysurie, galactorrhée*, 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 : (Seuls les Événements indésirables non énumérés plus haut sont inclus dans cette section)

Pédiatrie (<18 ans) :

Fréquent: épistaxis

Effets possibles sur la croissance des enfants

BIO-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).

On a observé un ralentissement du gain de taille et de poids chez les enfants et les adolescents sous fluoxétine. Après un traitement de 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 visait 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 avec 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. Il existe 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 surveiller périodiquement la taille et le poids des enfants recevant la fluoxétine.

Effets indésirables du médicament signalés après la commercialization du produit

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-intestinaux⁵, 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.

⁵ Comprend : hémorragie des varices œsophagiennes, saignement des gencives et de la bouche, hématomène, émission de selles sanglantes, hématomes (intra-abdominal, péritonéal) hémorragie (anale, œsophagienne, gastrique, gastro-intestinale [haute et basse], hémorroïdaire, péritonéale, rectale), diarrhée hémorragique et entérocolite, 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 certains autres agents métabolisés par l'isoenzyme CYP2D6, inhibe l'activité de cette isoenzyme. Les médicaments qui sont principalement métabolisés par l'isoenzyme P4502D6 et qui ont un index thérapeutique relativement étroit (p. ex., lécaïnide, encaïnide, vinblastine, carbamazépine et antidépresseurs tricycliques) doivent donc être administrés au début à la limite inférieure de leur gamme posologique en cas de prise avec la fluoxétine en concomitance ou datant de 5 semaines. Si la fluoxétine est ajoutée au traitement d'un patient qui prend déjà un médicament métabolisé par l'isoenzyme CYP2D6, la nécessité de diminuer la dose de ce médicament doit être envisagée, en particulier s'il s'agit d'un des médicaments susmentionnés, dont l'index thérapeutique est étroit.

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.

Comme la fluoxétine se lie en grande partie aux protéines plasmatiques, son administration concomitante avec un autre médicament aussi fortement lié à ces protéines (p. ex. warfarine ou digitoxine) risque d'entraîner des effets indésirables dus à une augmentation de la fraction libre de l'un ou l'autre médicament dans le plasma.

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

Interactions médicament-médicament

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 télithromycine, 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-HT₃ (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 BIO-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 moins connus) 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_{max} et la SSC étaient, respectivement, 2,4 fois et 4,5 fois plus élevées chez les hydroxylateurs lents, comparativement aux hydroxylateurs rapides. La vitesse de l'hydroxylation de la débrisoquine semble dépendre du niveau d'activité de CYP 2D6. L'étude suggère que les médicaments qui inhibent le CYP2D6, 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, un phénomène associé à de graves arythmies ventriculaires, telles que les torsades de pointe, et à des morts subites. L'inhibition du métabolisme 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 en concomitance avec la fluoxétine, ni 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 : Lorsque la fluoxétine se lie fortement 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 considérées des « métaboliseurs lents » de médicaments tels que: débrisoquine, dextrométhorphanne, spartéine, antidépresseurs tricycliques (p. ex., nortriptyline, amitriptyline, imipramine et désipramine), phénothiaziniques (p. ex., perphénazine 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 considérées des « métaboliseurs rapides ». La fluoxétine, comme d'autres substrats de CYP 2D6, inhibe l'activité de cette isoenzyme, ce qui peut faire ressembler un « métaboliseur rapide » à un « métaboliseur lent ». Les médicaments qui sont principalement métabolisés par l'isoenzyme CYP2D6 et qui ont un index thérapeutique relativement étroit (p. ex. flécaïnide, encainide, vinblastine, carbamazépine et antidépresseurs tricycliques) doivent être instaurés à la limite inférieure de leur gamme posologique en cas de prise concomitante avec la fluoxétine ou si celle-ci a été prise au cours des 5 semaines précédentes.

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

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.

Médicaments métabolisés par CYP3A4 des cytochromes P450: Dans d'une étude d'interaction *in vivo*, la coadministration de fluoxétine et de doses uniques de terfénadine (substrat de CYP 3A4) n'augmentait pas le taux plasmatique de terfénadine. Des études *in vitro* ont également démontré que le kétoconazole, inhibiteur puissant de CYP3A4, était au moins 100 fois plus puissant que la fluoxétine ou la norfluoxétine comme inhibiteur du métabolisme 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 ≥ 2 -10 après administration de fluoxétine. Cet effet peut persister ≥ 3 semaines après l'arrêt de la fluoxétine. Il pourrait donc falloir réduire la dose 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 après la prise concomitante de la fluoxétine. On a rapporté des cas d'intoxication au lithium. Il faut donc surveiller les taux de lithium 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 diazépam 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 a amplifié la diminution de la performance psychomotrice, par suite de l'augmentation du taux sérique d'alprazolam. Il faut envisager la surveillance de 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 envisager 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, un 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 l'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 l'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 envisager 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

BIO-Fluoxétine (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

Pendant le traitement d'entretien, on doit maintenir le traitement à la dose efficace la plus faible.

Ajustement posologique

Comme on n'obtient pas de concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre avant 4 à 5 semaines, on attendra suffisamment de temps avant d'augmenter graduellement la posologie de la fluoxétine. Les posologies plus élevées sont habituellement 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 dose.

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 l'arrêt du traitement, ce qui évite de devoir réduire graduellement la dose 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 à 60 mg par jour.

Populations particulières

Toutes les indications:

Grossesse

Les résultats de quelques études épidémiologiques sur l'issue de la grossesse après une exposition à des 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 s'assurer soigneusement des risques potentiels et des 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. Une posologie réduite ou des prises moins fréquentes peuvent être efficaces et doivent être envisagées en cas de maladie concomitante ou de prise de plusieurs médicaments.

Pédiatrie : BIO-Fluoxétine (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.

SURDOSAGE

En cas de surdose soupçonnée, contactez le centre antipoison régional.

Signes et symptômes :

Les cas de surdosage avec la fluoxétine seule sont généralement bénins. Les symptômes du surdosage comprennent 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.

Il faut envisager l'administration du charbon activé dans le traitement du surdosage.

Étant donné 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.

Il convient de porter une attention particulière aux patients qui prennent ou qui ont pris récemment de la fluoxétine et qui pourraient avoir ingéré des quantités excessives d'antidépresseurs tricycliques (ATC). Dans un tel cas, l'accumulation de molécule mère d'ATC ou de son métabolite actif peut augmenter l'éventualité de séquelles cliniquement significatives et prolonger la période nécessaire de surveillance médicale étroite.

Les crises convulsives causées par la fluoxétine qui ne disparaissent pas spontanément peuvent répondre au diazépam (voir monographie du diazépam).

Dans le traitement du surdosage, on doit tenir compte de la possibilité de l'ingestion de plusieurs médicaments. Le médecin doit envisager de communiquer avec un centre antipoison pour se renseigner sur le traitement de tout surdosage.

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 vers 1999). Parmi les 1578 cas de surdosage du 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 (notamment, 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 ne connaît pas l'issue des 206 autres cas. Les signes et symptômes le plus souvent associés à la surdose non mortelle étaient les crises convulsives, la somnolence, les nausées, la tachycardie et les vomissements. La plus importante quantité connue de chlorhydrate de fluoxétine ingérée par un patient adulte a été de 8 grammes chez un patient ayant pris la fluoxétine seule; il s'est rétabli par la suite. Cependant, le cas d'un patient adulte ayant ingéré 520 mg de fluoxétine seule a été associé à une issue fatale, mais le lien de causalité n'a pas été établi.

En pédiatrie (âgés de 3 mois à 17 ans), on a rapporté 156 cas de surdosage de la fluoxétine, seule ou en association avec d'autres médicaments. Six patients sont décédés, 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. Les 6 cas de surdosage à l'issue fatale chez des enfants étaient compliqués par un suicide par ingestion de plusieurs médicaments ou par d'autres méthodes. La dose la plus importante ingérée par un patient pédiatrique était de 3 grammes; cette dose n'a pas été létale.

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 préférentielle 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 α 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-HT₁, 5-HT₂), adrénérgiques (α 1, α 2, β) 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 unique 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 unique 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/RR0, 33) était de 12,005 msec (IC à 90 % : 4,412-19,598) le 28^e 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 l'administration par voie orale. Chez l'homme, une dose unique de 40 mg par voie orale a permis d'obtenir des concentrations plasmatiques de pointe de fluoxétine variant entre 15 et 55 ng/mL après 6 à 8 heures. La nourriture ne semble pas affecter la biodisponibilité générale de la fluoxétine bien qu'elle puisse en retarder l'absorption (sans portée clinique). BIO-Fluoxétine peut donc être administré avec ou sans nourriture.

La fluoxétine est métabolisée en grande partie dans le foie et transformée en norfluoxétine et d'autres métabolites non identifiés. L'action pharmacologique de la norfluoxétine, un métabolite déméthylique, semble être semblable à celle de la molécule mère. La norfluoxétine contribue à la longue durée d'action de la fluoxétine. La principale voie d'élimination semble être le métabolisme 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 au métabolisme et à l'élimination :

Vitesse de métabolisme:

Le métabolisme 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 précédemment peut provoquer des interactions médicamenteuses cliniquement significatives (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 BIO-Fluoxétine ou lorsque des médicaments qui interagissent avec BIO-Fluoxétine 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:

Environ 94% de la fluoxétine est liée aux protéines plasmatiques. L'interaction entre la fluoxétine et d'autres médicaments fortement liés aux protéines plasmatiques n'a pas été évaluée en détail, mais elle pourrait être importante (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

Populations particulières et cas particuliers

Âge : Les effets de l'âge sur le métabolisme 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 employer avec prudence 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 métabolites (dont, peut-être, certains métabolites 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).

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Conserver les capsules de BIO-Fluoxétine à une température ambiante (entre 15°C et 30°C).

FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

BIO- Fluoxétine 10 mg: 11.18 mg chlorhydrate de fluoxetine equivalent à 10 mg de fluoxétine, silice colloïdale anhydre, stearate de magnesium, amidon pré-gélatinisé et le talc purifié. L'enveloppe contient de l'encre noire (oxide de fer noir, alcool butylique, alcool déshydraté, alcool isopropylique, hydroxide de potassium, propylene glycol, gomme lacquer, solution forte d'ammoniac), FD & C bleu # 1, gélatine, oxide de fer jaune et dioxyde de titane.

BIO- Fluoxétine 20 mg: 22.36 mg chlorhydrate de fluoxetine equivalent à 20 mg de fluoxétine, silice colloïdale anhydre, stearate de magnesium, amidon pré-gélatinisé et le talc purifié. L'enveloppe contient de l'encre noire (oxide de fer noir, alcool butylique, alcool déshydraté, alcool isopropylique, hydroxide de potassium, propylene glycol, gomme lacquer, solution forte d'ammoniac), erythrosine, gélatine, indigo carmin, jaune de quinoléine et dioxyde de titane.

DISPONIBILITÉ DES FORMES POSOLOGIQUES

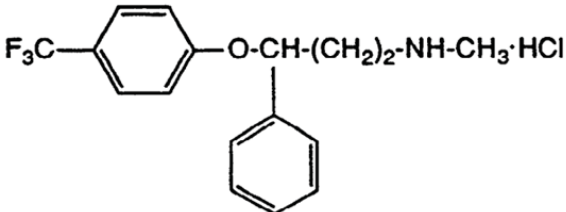
BIO-Fluoxétine 10 mg: vert opaque, taille '3', capsules de gélatine dure avec empreinte 'BJ' sur le capuchin et 'F10' sur le corps contenant de la poudre blanche à blanc cases, emballée dans des bouteilles HDPE ambre de 100.

BIO-Fluoxétine 20 mg: vert clair opaque / jaune standard opaque, taille '3', capsules de gélatine dure imprimées avec 'BJ' sur le capuchin et 'F20' sur le corps contenant de la poudre blanche à blanc cases, emballée dans des bouteilles HDPE ambre de 100.

PARTIE II: RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Dénomination commune:	Chlorhydrate de fluoxétine
Nom chimique:	chlorhydrate de (±)-N-méthyl-3-phényl-3-[(α,α,α-trifluoro-p-tolyl)-oxy]-propylamine
Formule moléculaire:	$C_{17}H_{18}F_3NO \bullet HCl$
Poids moléculaire:	345,79 g/mol
Structure moléculaire:	

Propriétés physiochimiques:

Description:	Fluoxétine est un solide cristallin blanc à blan cassé	
pKa:	9.5 (dans du diméthylformamide à 66%)	
Profil de solubilité:	<u>Solvant</u>	<u>mg / mL</u>
	Eau	10
	Chlorure de méthylène	10
	Méthanol	100

ESSAIS CLINIQUES

Étude de biodisponibilité comparée

Une étude double insu, équilibrée, randomisée, à deux-traitements, à deux-séquences, à deux-doses, à dose orale unique, croisée, a été menée auprès 24 volontaires adultes, normal, sains, masculins à jeun afin de comparer la biodisponibilité relative des capsules à 10 mg de BIO-Fluoxétine et des capsules à 10 mg de PROZAC® (chlorhydrate fluoxetine, fabriqué par Eli Lilly Canada Inc). Les résultats sont résumés ci-dessous.

RÉSUMÉ DE DONNÉES BIODISPONIBILITÉ COMPARATIVE

Fluoxétine (1x Capsule à 10 mg) À partir des données mesurées Non corrigé pour la puissance Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %) (n=24)				
Paramètre	Test *	Référence †	% Ratio de Moyenne géométrique	90% Intervalle de confiance
ASC _{0-72h} (ng.h / mL)	175.347 185.627 (34.7%)	181.582 191.669 (34.9%)	96.6	93.07-100.20
C _{max} (ng / mL)	4.579 4.700 (23.3%)	4.602 4.763 (27.2%)	99.5	95.16-104.03
T _{max} (h) [§]	8.000 (5.000-11.000)	8.250 (6.000-11.000)		

* BIO-Fluoxétine à 10 mg (Biomed Pharma)

† PROZAC® (chlorhydrate de fluoxétine) capsules à 10 mg- Manufacturé par Eli Lilly Canada Inc., Toronto, Ontario.

§ Exprimé par la médiane (étendue des valeurs) seulement

Une étude double insu, équilibrée, randomisée, à deux-traitements, à deux-séquences, à deux-doses, à dose orale unique, croisée, a été menée auprès 25 volontaires adultes, normal, sains, masculins à jeun afin de comparer la biodisponibilité relative des capsules à 20 mg de BIO-Fluoxétine et des capsules à 20 mg de PROZAC® (chlorhydrate fluoxetine, fabriqué par Eli Lilly Canada Inc). Les résultats sont résumés ci-dessous.

RÉSUMÉ DE DONNÉES BIODISPONIBILITÉ COMPARATIVE

Fluoxétine (1x Capsule à 20 mg) À partir des données mesurées Non corrigé pour la puissance Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %) (n=25)				
Paramètre	Test*	Référence†	% Ratio de Moyenne géométrique	90% Intervalle de confiance
ASC _{72h} (ng.h / mL)	394.596 420.170 (39.7%)	397.985 422.257 (37.6%)	99.5	96.32 – 102.72
C _{max} (ng / mL)	11.454 11.743 (23.1%)	11.460 11.736 (22.7%)	99.7	95.63 – 103.95
T _{max} (h)§	7.500 (5.000 – 8.500)	7.000 (5.000 – 8.000)		

* BIO-Fluoxetine Capsules BP à 20 mg (Biomed Pharma)

† PROZAC® (chlorhydrate de fluoxétine) capsules à 20 mg- Manufacturé par Eli Lilly Canada Inc., Toronto, Ontario.

§ Exprimé par la médiane (étendue des valeurs) seulement

L'efficacité de la fluoxétine a été établie dans des essais cliniques contrôlés par placebo de 5 et 6 semaines effectués auprès de patients (≥ 18 ans) consultants externes ayant une dépression majeure qui répondaient aux critères diagnostiques du DSM-III-R.

Deux essais cliniques contrôlés par placebo de 6 semaines ont montré que la fluoxétine à 20 mg / jour était efficace chez des personnes âgées (moyenne d'âge 67,4 ans, tranche d'âge 60 à 85 ans) ayant une dépression majeure qui répondait aux critères diagnostiques du DSM-III-R.

Une étude a été menée auprès de patients consultants externes déprimés qui, à la fin d'une phase initiale de 12 semaines de traitement ouvert par la fluoxétine à raison de 20 mg / jour, avaient répondu au traitement (score d'au plus 7 à l'échelle modifiée de HAMILTON pour la dépression en 17 items [HAMD-17] lors de chacune des 3 dernières semaines de traitement ouvert et absence de dépression majeure d'après les critères diagnostiques du DSM-III-R). Ces patients (N = 298) ont été répartis au hasard pour poursuivre le traitement à double insu et recevoir fluoxétine à raison de 20 mg / jour ou un placebo. Après 38 semaines (50 semaines au total), le taux de récurrence observé (défini en fonction de la présence pendant 2 semaines de symptômes suffisants pour un diagnostic de dépression majeure ou de l'obtention pendant 3 semaines d'un score d'au moins 14 à l'échelle HAMD-17 modifiée) était significativement moindre sur le plan statistique chez les patients qui prenaient fluoxétine plutôt que le placebo.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Des études *in vitro* et *in vivo* ont établi que la fluoxétine et la norfluoxétine (son principal métabolite) sont des inhibiteurs puissants et sélectifs du recaptage neuronal présynaptique de la sérotonine. La sérotonine libérée dans l'intervalle synaptique par l'influx nerveux est désactivée essentiellement par recaptage dans les extrémités nerveuses présynaptiques, où elle est métabolisée ou conservée dans les vésicules d'entreposage. La fluoxétine inhibe spécifiquement le processus de recaptage, ce qui permet au médiateur chimique de rester plus longtemps au niveau de l'intervalle synaptique et renforce l'effet du médiateur chimique sur les récepteurs synaptiques. Les études sur la fixation aux récepteurs ont démontré que la fluoxétine n'a qu'une faible affinité pour les divers systèmes de récepteurs.

Certains des effets comportementaux, neuroendocriniens et autres effets pharmacologiques de la fluoxétine observés chez des animaux de laboratoire ont été attribués à son renforcement de la fonction sérotoninergique par inhibition du captage de la sérotonine. La fluoxétine a rétabli la capacité d'acquisition de la tâche d'évitement passif chez des rats ayant subi une ablation du bulbe olfactif, renforcé les soubresauts de la tête causés par le 5-hydroxytryptophane chez des souris, potentialisé la dépression du comportement opérant des pigeons causée par le 5-hydroxytryptophane et potentialisé l'effet comportemental du 5-hydroxytryptophane chez des rats lors d'un programme de renforcement de la lactation. La fluoxétine a inhibé la période de sommeil paradoxal chez les rats et les chats, et a réduit la quantité ou modifié la composition de l'apport alimentaire chez les rats. Elle a également réduit de façon sélective l'apport calorique non protéinique chez les rats.

Peu d'effets pharmacologiques autres que l'inhibition du captage de la sérotonine et les conséquences de cette inhibition ont été observés avec la fluoxétine. Par exemple, la fluoxétine ne contrecarre pas l'hypothermie entraînée par la réserpine ou l'apomorphine chez les souris, et ne réduit pas l'immobilité dans le test de la nage forcée chez les rats.

Pharmacocinétique

Études animales et in vitro

La fluoxétine a été bien absorbée par voie orale et la biodisponibilité orale de cet agent chez les chiens a été de 72 %. Chez les chiens qui ont reçu des doses orales de 1 à 10 mg / kg de fluoxétine pendant 1 an, on a observé des augmentations proportionnelles à la dose des taux de fluoxétine et de norfluoxétine dans le foie, les surrénales et les poumons.

Dans les tissus, les concentrations de norfluoxétine ont dépassé celles de fluoxétine et, dans le plasma, elles ont été maintenues pendant plus longtemps.

Chez les rats, après une seule dose i.p. de 10 mg / kg, la demi-vie plasmatique de la fluoxétine a été de 26 heures et celle de la norfluoxétine de 40 heures. Chez les chiens qui ont reçu des doses orales de 5 à 10 mg / kg pendant 15 jours, la demi-vie plasmatique a été de 1 jour pour la fluoxétine et de 2,1 à 5,4 jours pour la norfluoxétine.

In vitro, la fluoxétine a été métabolisée par N-déméthylation en norfluoxétine par les microsomes hépatiques du rat, du cobaye et du lapin. *In vivo*, la fluoxétine a été métabolisée principalement par N-déméthylation chez les souris, les rats, les cobayes, les lapins et les chiens. L'autre métabolite important a été le p-trifluorométhylphénol, obtenu par O-déalcoylation, qui a été excrété sous forme de sulfate ou de glucuroconjugué par les rats, les cobayes et les chiens.

La fluoxétine et la norfluoxétine ont également été excrétées sous forme inchangée dans l'urine chez les cobayes, les lapins et les chiens. Chez les rats, la fluoxétine et la norfluoxétine ont été métabolisées davantage et ni la fluoxétine, ni son métabolite obtenu par N-déméthylation n'ont été retrouvés dans l'urine. Les rats ont éliminé dans l'urine entre 16 et 42 % de la dose administrée, sous forme de p-trifluorométhylphénol, et 8 % sous forme d'acide hippurique en 24 heures.

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 plasmatique.

TOXICOLOGIE

Études de toxicité aiguë:

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

Espèce	Voie	Sexe	DL ₅₀ (mg / kg) Fluoxétine	DL ₅₀ (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
Cobaye	Orale	M	> 250	--
Chat	Orale	M/F	> 50	--
Chien	Orale	M/F	> 100	--
Singe	Orale	M/F	> 50	--

Les signes de toxicité ont inclus: vomissements, anorexie, mydriase, salivation, tremblements, convulsions cloniques, hyperirritabilité et cachexie.

Études de toxicité subchronique et chronique, études du pouvoir cancérogène et études de toxicité connexes

Études de toxicité subchronique:

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, environ 9, 25 ou 74 mg / kg / jour 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 hyperirritabilité.

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

Des chiens ont survécu à des doses ≤ 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 par voie orale 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 chronique :

On a administré la fluoxétine à des rats (25 / sexe / dose) dans la nourriture, durant un 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^e 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 un 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 par voie orale (réduites à 10 mg / kg après 6 mois, par suite du décès de 3 femelles). Les effets toxiques observés dans cette étude étaient similaires aux effets observés dans l'étude de toxicité subchronique, 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 périphériques. 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 (10 mg / kg / jour), mais uniquement dans les poumons et les leucocytes. Aucun effet cardiovasculaire n'a été observé, à part d'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 et s'est avérée réversible après administration de fluoxétine pendant un 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 perhèxiline). 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^e au 90^e 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, dépassait 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 dose maximale recommandée 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 toilettage 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 et 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 subchronique 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 par voie orale, 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 observé une baisse de la survie des rejets 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 / m²).

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^e au 91^e jour de vie; l'état clinique des rats a été surveillé. On a réalisé une nécropsie chez 10 rats / sexe / groupe, au 91^e jour de vie, afin d'évaluer tout changement des paramètres suivants : chimie clinique, 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^e au 90^e 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'immaturation 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 cribriforme 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 cribriforme 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 métabolite, 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 tests.

Études de tératogenèse :

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^e au 15^e jour de gestation; les animaux ont été évalués au 20^e 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^e au 18^e jour de gestation. Les animaux ont été évalués au 28^e 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 fluoxetine as the optimal dose in the treatment of depression. *Brit J Psychiatry* 1988;153:109-112.
2. Aronoff GR, *et al.* Fluoxetine 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. Fluoxetine and hyponatremia: A case report in the elderly. *J de Pharmacie Clin* 1998; 17:169-174.
4. Beasley C Jr, *et al.* Fluoxetine 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. Fluoxetine - 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 fluoxetine 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 fluoxetine: a review. *Brit J Psychiatry* 1988;153:47-50.
8. Bremner JD. Fluoxetine 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 fluoxetine treatment in an elderly patient with cardiac disease. *J Clin Psychiatry* 1991;52:174-176.
10. Carillo JA, *et al.* 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 fluoxetine 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 fluoxetine. *Can Med Assoc J* 1984;131:1190.
13. Chouinard G, Sultan S. A case of Parkinson's Disease exacerbated by fluoxetine. *Human Psychopharmacol* 1992;7:63-66.
14. Cooper GL. The safety of fluoxetine - an update. *Brit J Psychiatry* 1988;153:77-86.
15. Droulers A, Bodak N, Oudjhani M *et al.* 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 al.* 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 al.* 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 al.* 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 al.* 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 fluoxetine and phenytoin: two case reports. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992;5:412-413.
30. Laakman G, Blaschke D, Engel R, Schwarz, A. Fluoxetine vs amitriptyline in the treatment of depressed out-patients. *Brit J Psychiatry* 1988;153:64-68.

31. Lader MH. Fluoxetine efficacy vs comparative drugs: an overview. *Brit J Psychiatry* 1988;153:51-58.
32. Lemberger L, Bergstrom RF, Wolen RL, *et al.* Fluoxetine: clinical pharmacology and physiologic disposition. *J Clin Psychiatry* 1985;46:14-19.
33. Lester BM, Cucca J, Andreozzi L, *et al.* Possible association between fluoxetine 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 fluoxetine and valproic acid. *Am J Psychiatry* 1998; 155:575.
36. Miranda MC, Armijo GV, Miranda PC. Severe hyponatremia in a female treated with fluoxetine. *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 al.* Determination of fluoxetine and norfluoxetine in plasma by gas chromatography with electron-capture detection. *Clin Chem* 1982;28:2100-2102.
39. Reimherr FW, Wood DR, Byerley B, *et al.* Characteristics of responders to fluoxetine. *Psychopharmacol Bull* 1984;20:70-72.
40. Rickels K, *et al.* Comparison of two dosage regimens of fluoxetine 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 fluoxetine. *Schweizerische Rundschau fur Medizin/Praxis* 2000; 89:404-410.
43. Schmidt MJ, Fuller RW, Wong DT. Fluoxetine, 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. Fluoxetine: a serotonin-specific second-generation antidepressant. *Pharmacotherapy* 1987;7:001-015.
45. Stark P, Fuller RW, Wong DT. The pharmacologic profile of fluoxetine. *J Clin Psychiatry*

1985;46:7-13.

46. Stark P, Hardison CD. A review of multicenter controlled studies of fluoxetine 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 fluoxetine and l-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. Fluoxetine treatment in bulimia nervosa. *J Psychosomatic Res* 1991;35: 33-40.
50. Wilcox JA. Fluoxetine and bulimia. *J Psychoactive Drugs* 1990;22:81-82.
51. Wernicke JF, Bremner JD. Fluoxetine 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 fluoxetine therapy for depression. *Psychopharm Bull* 1988;24(1):183-188.
53. Wheadon D, Rampey A, Thompson V, *et al.* Lack of association between fluoxetine and suicidality in bulimia nervosa. *J Clin Psychiatry* 1992;53:235-241.
54. Monographie de produit - PROZAC® (fluoxetine hydrochloride) capsules à 10 et 20 mg. Eli Lilly Canada Inc. Date de révision : 07 juillet 2016. Numéro de contrôle : 192639

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

PrBIO-Fluoxétine (Chlorhydrate de fluoxétine)

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie d'une monographie de produit publiée à la suite de l'approbation de la vente au Canada de BIO-Fluoxétine et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements se rapportant à BIO-Fluoxétine. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

Veillez lire ces renseignements avant de commencer à prendre votre médicament, même s'il vous a déjà été prescrit dans le passé. Conservez ces renseignements à proximité du médicament au cas où vous auriez besoin de les relire.

AU SUJET DU MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament:

BIO-Fluoxétine 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)
- **Trouble obsessionnel-compulsif** (pensée, émotion, idée ou sensation récurrente et dérangement; comportement récurrent, pensées ou actions non désirées)

Les effets de ce médicament :

BIO-Fluoxétine fait partie de la famille des inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS). On croit que la fluoxétine agit en faisant augmenter le taux d'une substance cérébrale appelée sérotonine (5-hydroxytryptamine).

Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament:

Ne pas utiliser BIO-Fluoxétine si vous :

- Êtes allergique à ce médicament ou à l'un de ses constituants (voir Quels sont les ingrédients non médicinaux);
- prenez ou avez récemment pris de la thioridazine;
- prenez ou avez récemment pris un antidépresseur de la famille des inhibiteurs de la monoamine-oxydase (p.ex. : sulfate de phénelzine, moclobémide).

Que lest l'ingrédient médicinal:

Les capsules BIO-Fluoxétine contiennent un ingrédient actif appelé chlorhydrate de fluoxétine.

Quels sont les ingrédients non médicinaux :

Les capsules BIO-Fluoxétine à 10 mg et à 20 mg contiennent de la silice anhydre colloïdale, du stearate de magnésium, de l'amidon prégélatinisé et du talc purifié.

Les enveloppes de capsule contiennent:

10 mg: encre noire (oxide de fer noir, alcool butylique, alcool déshydraté, alcool isopropylique, hydroxide de potassium, propylene glycol, gomme laque, solution forte d'ammoniaque), FD & C bleu #1, gélatine, oxide de fer jaune et dioxyde de titane.

20 mg: encre noire (oxide de fer noir, alcool butylique, alcool déshydraté, alcool isopropylique, hydroxide de potassium, propylene glycol, gomme laque, solution forte d'ammoniaque), erythrosine, gélatine, indigo carmin, jaune quinoléine et dioxyde de titane.

Les formes posologiques :

BIO-Fluoxétine est disponible en 10 mg (vert) et 20 mg (vert et jaune).

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.

BIO-Fluoxétine 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.

BIO-Fluoxétine 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

IMPORTANT: VEUILLEZ LIRE ATTENTIVEMENT

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 BIO-Fluoxétine, 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 tranlycypromine, 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

BIO-Fluoxétine peut causer une crise de glaucome aigu. Passer un examen de la vue avant de prendre BIO-Fluoxétine 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 BIO-Fluoxétine et que vous venez d'apprendre que vous êtes enceinte, vous devez communiquer avec votre médecin dès que possible.

Prise de BIO-Fluoxétine 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 BIO-Fluoxétine 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 BIO-Fluoxétine au début de la grossesse.

Prise de BIO-Fluoxétine vers la fin de la grossesse – Complications possibles à la naissance (attribuables au traitement de la mère par tout antidépresseur récent, y compris BIO-Fluoxétine)

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 BIO-Fluoxétine, 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

IMPORTANT: VEUILLEZ LIRE ATTENTIVEMENT

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 BIO-Fluoxétine 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 BIO-Fluoxétine 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 BIO-Fluoxétine 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 dextrométorphane;
- 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 BIO-Fluoxétine.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

- Il est très important de prendre BIO-Fluoxétine exactement comme le médecin vous l'a indiqué.
- BIO-Fluoxétine 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 BIO-Fluoxétine jusqu'à ce que votre médecin vous dise d'arrêter.
- Parlez à votre médecin avant de cesser de prendre votre médicament.

Attention:

Ce médicament a été prescrit spécialement pour vous. Ne le donnez à personne d'autre, sinon cette personne pourrait éprouver des effets indésirables susceptibles d'être graves.

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 BIO-Fluoxétine, prenez-la dès que vous y pensez. Prenez la dose suivante à l'heure

IMPORTANT: VEUILLEZ LIRE ATTENTIVEMENT

prévue. Ne doublez pas la dose pour compenser la dose manquée.

Surdosage:

Si vous croyez avoir pris trop de BIO-Fluoxétine, 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 INDÉSIRABLES ET DIRECTIVES

Comme tous les médicaments, BIO-Fluoxétine peut entraîner des effets secondaires. Vous pourriez n'en ressentir aucun. Généralement, les effets indésirables sont mineurs et temporaires, mais certains peuvent être graves. Certains de ces effets indésirables peuvent être reliés à la dose. Consultez votre médecin en cas d'effet indésirable, quel qu'il soit, car il pourrait falloir ajuster la dose.

Les effets indésirables les plus fréquents de BIO-Fluoxétine 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

BIO-Fluoxétine 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 BIO-Fluoxétine.

BIO-Fluoxétine 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 BIO-Fluoxétine. À l'arrêt du traitement par BIO-Fluoxétine, 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 BIO-Fluoxétine 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 gorge, difficulté à respirer, respiration sifflante, essoufflements, éruptions cutanées,		

IMPORTANT: VEUILLEZ LIRE ATTENTIVEMENT

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	
	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)			√
	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			√

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	
	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 [combinaison de l'ensemble ou d'une partie des éléments suivants : confusion, agitation, transpiration, tremblement, frissons, forte fièvre, hallucinations, secousse musculaire, fréquence cardiaque accélérée]			√
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 BIO-Fluoxétine, contactez votre médecin ou votre pharmacien.

IMPORTANT: VEUILLEZ LIRE ATTENTIVEMENT**DÉCLARATION DES EFFETS SECONDAIRES
SOUÇONNÉS**

Vous pouvez déclarer les effets indésirables soupçonnés associés à l'utilisation des produits de santé au Programme Canada Vigilance de l'une des 3 façons suivantes:

- Faire une déclaration en ligne au MedEffet (<http://www.santecanada.gc.ca/medeffet>);
- Téléphoner au numéro sans frais 1-866-234-2345; ou
- En remplissant un formulaire de déclaration de Canada Vigilance et en le faisant parvenir:
 - par télécopieur (sans frais): 1-866-678-6789
 - par la post au: Programme Canada Vigilance
Santé Canada
Indice de l'adresse: 0701E
Ottawa (Ontario)
K1A 0K9

Les étiquettes préaffranchies, le formulaire de déclaration de Canada Vigilance ainsi que les lignes directrices concernant la déclaration d'effets indésirables sont disponibles sur le site Web de MedEffetMC Canada à www.santecanada.gc.ca/medeffet.

REMARQUE : Si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets indésirables, veuillez consulter votre professionnel de la santé. Le programme Canada Vigilance ne prodigue pas de conseils médicaux.

COMMENT CONSERVER CE MÉDICAMENT

Gardez tous les médicaments hors de la portée et de la vue des enfants. BIO-Fluoxétine doit être conservé dans son contenant d'origine, à la température ambiante, dans un endroit sec et à l'abri de la lumière du soleil. La date de péremption (date limite d'utilisation) apparaît sur l'étiquette du contenant. Après cette date, n'utilisez plus ce médicament. Retournez ce qui reste à votre pharmacien si la date de péremption est passée ou si votre médecin vous demande d'arrêter de prendre BIO-Fluoxétine.

POUR DE PLUS AMPLES INFORMATIONS

Ce document et la monographie complète du produit, préparés pour les professionnels de la santé sont disponibles en communiquant avec le promoteur, Biomed Pharma au 1-888-731-6703, info@biomed-pharma.ca.

Ce dépliant a été rédigé par:
Biomed Pharma

Date de révision: le 29 septembre 2020