MONOGRAPHIE DE PRODUIT

INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

[Pr]IPG-FLUOXETINE

Capsules de fluoxétine

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

BP

Antidépresseur / Antiobsessionnel / Antiboulimique

Marcan Pharmaceuticals Inc.
2 Gurdwara Rd, Suite 112
Ottawa, ON K2E 1A2

Date d'approbation initiale :
23 août 2012

Date de révision :
20 août 2024

Numéro de contrôle de la présentation : 284432

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »	08/2024
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.4 Administration	08/2024
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.5 Dose oubliée	08/2024
7 Mises en garde et précautions, Hématologique	08/2024
7 Mises en garde et précautions, Neurologique	08/2024
7 Mises en garde et précautions, Santé reproductive : Potentiel des femmes et des hommes	08/2024
7 Mises en garde et précautions, 7.1 Populations particulières	08/2024

TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE 2

TABLE DES MATIÈRES 2

PARTIE I: RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ 5

1 INDICATIONS 5

1.1 Enfants 5

1.2 Personnes âgées 5

2 CONTRE-INDICATIONS 5

3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES » 7

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION 7

4.1 Considérations posologiques 7

4.2 Dose recommandée et modification posologique 7

4.4 Administration 9

4.5 Dose oubliée 9

5 SURDOSAGE 9

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE 12

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS 12

7.1 Populations particulières 21

7.1.1 Femmes enceintes 21

7.1.2 Allaitement 23

7.1.3 Enfants 23
7.1.4 Personnes âgées 23
8 EFFETS INDÉSIRABLES 23
8.1 Aperçu des effets indésirables 23
8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques 25
8.2.1 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques : enfants 30
8.3 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques 30
8.4 Résultats de laboratoire anormaux 33
8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché 33
9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES 34
9.1 Interactions médicamenteuses graves 34
9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses 34
9.3 Interactions médicament-comportement 34
9.4 Interactions médicament-médicament 34
9.5 Interactions médicament-aliment 39
9.6 Interactions médicament-plante médicinale 39
9.7 Interactions médicament-tests de laboratoire 39
10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE 39
10.1 Mode d'action 39
10.2 Pharmacodynamie 39
10.3 Pharmacocinétique 40
11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT 41
12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION 42
PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUE 43
13 INFORMATION PHARMACEUTIQUE 43
14 ESSAIS CLINIQUES 43
14.1 Essais cliniques par indication 43
14.2 Études de biodisponibilité comparatives 44
15 MICROBIOLOGIE 45
16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE 45

17 MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN 49

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT 50

PARTIE I: RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

IPG-FLUOXETINE (capsules de fluoxétine) est indiqué chez les adultes atteints des troubles suivants :

- Dépression :

  IPG-FLUOXETINE est indiqué dans le soulagement symptomatique du trouble dépressif majeur (TDM).

- Boulimie :

  Il a été démontré que la fluoxétine réduit de façon significative les épisodes de frénésie alimentaire et de purgation par rapport à un placebo.

- Trouble obsessionnel-compulsif (TOC) :

  IPG-FLUOXETINE est indiqué dans le traitement symptomatique du TOC.

  Les obsessions et les compulsions ressenties doivent causer un bouleversement significatif, des pertes de temps ou perturber significativement les relations sociales ou le fonctionnement professionnel.

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

  Usage prolongé d'IPG-FLUOXETINE: L'efficacité de la fluoxétine à long terme, c'est-à-dire pendant plus de 16 semaines pour la boulimie et plus de 13 semaines pour le trouble obsessionnel-compulsif, n'a pas été systématiquement évaluée dans des essais contrôlés. Le professionnel de la santé qui choisit d'utiliser IPG-FLUOXETINE dans ces indications pendant des périodes prolongées doit donc réévaluer régulièrement l'utilité à long terme de l'agent pour le patient.

1.1 Enfants

Enfants (< 18 ans) : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada. Voir la section 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités, ASSOCIATION POSSIBLE AVEC DES MODIFICATIONS COMPORTEMENTALES ET ÉMOTIONNELLES, Y COMPRIS LES BLESSURES VOLONTAIRES, ainsi que la section 8.2.1 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques : enfants.

1.2 Personnes âgées

Personnes âgées (≥ 60 ans) : Les études cliniques et l'expérience acquise permettent de croire en des différences d'innocuité ou d'efficacité chez les personnes âgées, et une brève discussion de ces différences se trouve dans les sections appropriées (voir les sections 4.2 Dose recommandée et modification posologique, Populations particulières et 7.1.4 Personnes âgées).

2 CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité : IPG-FLUOXETINE est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité au produit ou à un ingrédient de la formulation, y compris à un ingrédient non médicinal, ou à un composant du contenant. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, veuillez consulter la section 6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE.
- Inhibiteurs de la monoamine-oxydase : Chez des patients recevant un inhibiteur du recaptage de la sérotonine (ISRS) en association avec un inhibiteur de la monoamine-oxydase (IMAO), des réactions graves, parfois mortelles (y compris hyperthermie, rigidité, myoclonie, instabilité autonome accompagnée de fluctuations rapides possibles des signes vitaux et changements de l'état mental comprenant agitation extrême entraînant délire et coma) ont été signalées. Ces réactions ont également été signalées chez des patients ayant abandonné depuis peu le traitement par un ISRS pour en commencer un autre par un IMAO. Dans certains cas, des signes évocateurs d'un syndrome malin des neuroleptiques ont été observés, par exemple le syndrome sérotoninergique. IPG-FLUOXETINE 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 dans les 14 jours suivant l'arrêt de l'IMAO.

  En raison de la très longue demi-vie d'élimination de la fluoxétine et de son principal métabolite, il faut attendre au moins 5 semaines après l'arrêt du traitement par IPG-FLUOXETINE avant d'instaurer un traitement par un IMAO. Quelques rapports semblent indiquer que l'administration de dantrolène par voie intraveineuse ou de cyproheptadine par voie orale peut être utile aux patients qui manifestent les réactions en question. Voir la section 9.4 Interactions médicament-médicament, Inhibiteurs de la monoamine-oxydase (IMAO).
- Thioridazine : La thioridazine ne doit pas être administrée en concomitance avec IPG-FLUOXETINE, ou pendant un minimum de 5 semaines après l'arrêt du traitement par IPG-FLUOXETINE, et IPG-FLUOXETINE ne doit pas être administré dans les 2 semaines suivant l'arrêt du traitement par la thioridazine.

  L'administration de thioridazine seule entraîne une prolongation de l'intervalle QTc qui est associée à des arythmies ventriculaires graves, comme des arythmies de type torsade de pointes et des morts subites. Cet effet semble dépendre de la dose.

  Une étude *in vivo* laisse entendre que les médicaments qui inhibent l'isoenzyme P4502D6, comme certains ISRS, notamment la paroxétine, la fluoxétine et la fluvoxamine, entraînent une élévation des concentrations plasmatiques de thioridazine. IPG-FLUOXETINE ne doit donc pas être administré en association avec la thioridazine. Voir la section 9.4 Interactions médicament-médicament, Thioridazine.

3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »

Mises en garde et précautions importantes

L'utilisation d'antidépresseurs entraîne un risque accru d'automutilation, de préjudice à autrui, de pensées et de comportements suicidaires. Surveiller étroitement tous les patients traités par antidépresseurs pour déceler une aggravation clinique de leur état ou l'apparition d'une agitation et/ou de pensées et de comportements suicidaires (voir la section 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, PSYCHIATRIQUE, ASSOCIATION POSSIBLE AVEC DES MODIFICATIONS COMPORTEMENTALES ET ÉMOTIONNELLES, Y COMPRIS LES BLESSURES VOLONTAIRES).

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

Généralités :

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

Passage à un antidépresseur tricyclique (ATC) :

Une diminution de la dose de l'ATC et la surveillance temporaire des concentrations plasmatiques de l'ATC peuvent être nécessaires en cas de traitement concomitant avec la IPG-FLUOXETINE ou d'arrêt récent de ce médicament (voir la section 9.4 Interactions médicament-médicament, Antidépresseurs tricycliques).

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

On doit attendre au moins 14 jours entre l'arrêt d'un IMAO et le début d'un traitement par IPG-FLUOXETINE et attendre au moins 5 semaines, peut-être plus longtemps, entre l'arrêt d'IPG-FLUOXETINE et le début d'un traitement par un IMAO (voir la section 2 CONTRE-INDICATIONS).

Arrêt du traitement :

Après l'arrêt du traitement, les ingrédients actifs du médicament demeurent dans l'organisme pendant des semaines. Il faut en tenir compte lors de l'instauration ou de l'arrêt de ce traitement. La diminution graduelle de la dose n'est pas nécessaire dans la plupart des cas.

Au cours des essais cliniques et après sa commercialisation, des symptômes ont été associés à l'arrêt du traitement par la fluoxétine malgré sa longue demi-vie. On doit surveiller l'apparition de ces symptômes ou tout autre symptôme à l'arrêt du traitement, peu importe l'indication pour laquelle IPG-FLUOXETINE est employé. Ces symptômes sont rares. La diminution graduelle des concentrations plasmatiques de fluoxétine et de norfluoxétine qui se produit après l'arrêt du traitement fait qu'il n'est pas nécessaire dans la plupart des cas de réduire progressivement la dose avant d'arrêter le traitement (voir les sections 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et 8.1 Aperçu des effets indésirables).

4.2 Dose recommandée et modification posologique

Dépression :

Posologie initiale pour adultes : La posologie initiale habituelle est de 20 mg une fois par jour le matin. Une augmentation progressive de la dose ne doit être envisagée qu'après une période d'essai de plusieurs semaines, si l'amélioration prévue ne se manifeste pas. La dose quotidienne ne doit pas dépasser 60 mg.

Usage prolongé : Un essai contrôlé par placebo a démontré l'efficacité de la fluoxétine à maintenir son effet antidépresseur jusqu'à 38 semaines après un traitement ouvert de courte durée de 12 semaines (50 semaines, au total). Il convient de réévaluer périodiquement l'utilité du médicament chez les patients recevant IPG-FLUOXETINE pendant de longues périodes (voir la section 14.1 Conception de l'essai et caractéristiques démographiques de l'étude).

Boulimie :

Posologie pour adultes : La posologie recommandée est de 60 mg par jour, bien que des études montrent que des doses plus faibles peuvent également être efficaces. On doit mesurer les taux d'électrolytes avant d'instaurer le traitement.

Trouble obsessionnel-compulsif :

La posologie recommandée dans le traitement de ce trouble est de 20 mg par jour à 60 mg par jour.

Ajustement posologique :

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

Populations particulières :

Toute indication:

- **Utilisation chez les femmes enceintes :**

  Les résultats d'un certain nombre d'études épidémiologiques portant sur l'issue de la grossesse après une exposition à des antidépresseurs pris par la mère au début de la grossesse ont été contradictoires, mais il existe certaines preuves laissant supposer une légère augmentation du risque de malformations cardiaques (p. ex., des malformations septales et ventriculaires) associée à l'utilisation de la fluoxétine. Le mécanisme de cet effet est inconnu. L'utilisation d'IPG-FLUOXETINE pendant la grossesse ne doit être prise en considération que si les bienfaits possibles l'emportent sur les risques possibles pour le fœtus, et ce, en tenant compte des risques associés à une dépression non traitée.

  Selon des rapports de cas signalés après la commercialisation, certains nouveau-nés ayant été exposés, vers la fin du troisième trimestre de la grossesse, à la fluoxétine, à d'autres ISRS ou à des antidépresseurs plus récents ont présenté des complications nécessitant une hospitalisation prolongée, une assistance respiratoire et l'alimentation par sonde (voir les sections 7.1 Populations particulières et 7.1.1 Femmes enceintes, Complications suivant une exposition aux ISRS vers la fin du troisième trimestre). Avant de traiter une femme enceinte par IPG-FLUOXETINE durant le troisième trimestre de sa grossesse, le

professionnel de la santé devrait soupeser attentivement les risques potentiels et les bienfaits du traitement. Une diminution progressive de la dose d'IPG-FLUOXETINE au troisième trimestre pourrait être envisagée par le professionnel de la santé.

- **Personnes âgées (≥ 60 ans) :** La fluoxétine n'a été évaluée qu'à 20 mg/jour chez les personnes âgées déprimées. 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.
- **Enfants (< 18 ans) :** L'indication d'utilisation dans la population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada (voir la section 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités, ASSOCIATION POSSIBLE AVEC DES MODIFICATIONS COMPORTEMENTALES ET ÉMOTIONNELLES, Y COMPRIS LES BLESSURES VOLONTAIRES).
- **Patients atteints d'insuffisance rénale ou hépatique ou patients affaiblis :** On doit administrer une posologie réduite ou des doses moins fréquentes en cas d'insuffisance rénale ou hépatique et de prise de plusieurs médicaments.

4.4 Administration

IPG-FLUOXETINE peut être administré avec ou sans aliments. Les capsules d'IPG-FLUOXETINE doivent être avalées entières, sans les ouvrir, ni les mâcher.

4.5 Dose oubliée

Il faut avertir le patient que si une dose prévue d'IPG-FLUOXETINE est oubliée, il doit la prendre le plus tôt possible. La dose suivante doit être prise à l'heure prévue.

5 SURDOSAGE

Signes et symptômes :

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

Traitement du surdosage :

Il n'y a pas d'antidote spécifique pour IPG-FLUOXETINE.

Le traitement devrait comprendre les mesures générales utilisées dans la prise en charge du surdosage avec tout antidépresseur.

Établir et maintenir des voies aériennes libres, 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.

Le lavage gastrique avec un tube oro-gastrique large et une protection adéquate des voies respiratoires, au besoin, peut être indiqué s'il est effectué peu après l'ingestion du médicament ou chez les patients symptomatiques.

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

Étant donné le grand volume de distribution de la fluoxétine, la diurèse forcée, la dialyse, l'hémoperfusion et l'exsanguino-transfusion ne seront probablement pas 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 professionnel de la santé doit envisager de communiquer avec un centre antipoison pour se renseigner sur le traitement de tout surdosage.

Expérience acquise chez les humains :

On estime à plus de 38 millions le nombre de patients dans le monde qui ont été exposés au chlorhydrate de fluoxétine (vers 1999). Sur les 1 578 cas de surdosage avec le chlorhydrate de fluoxétine, seul ou en association avec d'autres médicaments, signalés dans cette population, on compte 195 décès.

Sur les 633 cas de surdosage avec le chlorhydrate de fluoxétine seul chez des patients adultes, il y a eu 34 issues fatales, 378 rétablissements complets et 15 patients ayant présenté des séquelles à la suite du surdosage, notamment anomalie de l'accommodation, démarche anormale, confusion, absence de réponse, nervosité, dysfonction pulmonaire, vertiges, tremblements, élévation de la pression artérielle, impuissance, dyskinésies et hypomanie. On ne connaît pas l'issue chez les 206 autres patients. Les signes et symptômes le plus couramment associés aux surdosages non mortels 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.

Chez les patients pédiatriques (âgés de 3 mois à 17 ans), on compte 156 cas de surdosage avec 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 chez 22 patients. Un des six cas de décès concerne un jeune garçon de 9 ans ayant des antécédents de

trouble obsessionnel-compulsif, de syndrome de la Tourette avec tics, de trouble déficitaire de l'attention et de syndrome d'alcoolisme fœtal. Il avait reçu 100 mg de fluoxétine par jour pendant 6 mois en concomitance avec 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 manifestations indésirables importantes signalées lors du surdosage avec la fluoxétine (seule ou en association avec d'autres médicaments) comprenaient coma, délire, anomalies de l'ECG (p. ex., prolongation de l'intervalle QT et tachycardie ventriculaire, notamment arythmies de type torsade de pointes), hypotension, manie, manifestations semblables au syndrome malin des neuroleptiques, pyrexie, stupeur et syncope.

Expérience acquise chez les animaux :

Les études menées sur les animaux n'apportent pas d'informations précises ou nécessairement valides sur le traitement du surdosage chez l'humain.

Toutefois, les expériences menées sur les animaux peuvent donner une bonne compréhension des stratégies de traitement possibles.

La dose létale médiane par voie orale était de 452 mg/kg chez les rats et de 248 mg/kg chez les souris. Des doses aiguës par voie orale ont entraîné une hyperirritabilité et des convulsions chez plusieurs espèces animales.

Parmi les 6 chiens à qui on a administré à dessein un surdosage avec la fluoxétine par voie orale, 5 ont présenté des crises de grand mal. Les crises se sont arrêtées immédiatement à l'administration d'un bolus intraveineux d'une dose vétérinaire standard de diazépam. Dans cette étude à court terme, la plus faible concentration plasmatique à laquelle s'est produite une crise était seulement le double de la concentration plasmatique maximale relevée chez les humains recevant chroniquement 80 mg/jour.

Dans une autre étude à dose unique, l'ECG des chiens ayant reçu une dose élevée n'a pas révélé de prolongation des intervalles PR, QRS ou QT. On a observé une tachycardie et une augmentation de la pression artérielle. Par conséquent, on ne connaît pas la valeur prédictive de l'ECG pour la cardiotoxicité. Néanmoins, l'ECG devrait normalement faire l'objet d'une surveillance en cas de surdosage chez l'humain.

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Tableau 1 : Formes posologiques, concentrations, composition et emballage

Voie d'administration	Forme posologique/ concentration/composition	Ingrédients non-médicinaux
orale	capsules / 10 mg et 20 mg	Les capsules de10 mg et de 20 mg d'IPG-FLUOXETINE contiennent : amidon de maïs prégélifié, bleu brillant, dioxyde de titane, gélatine, laurylsulfate de sodium, oxyde de fer jaune et oxyde de fer noir (contenu uniquement dans la teneur de 10 mg)

Formats disponibles :

Les capsules d'IPG-FLUOXETINE à 10 mg sont vertes et grises, avec les inscriptions « FL » sur le capuchon et « 10 » sur le corps faites à l'encre noire. IPG-FLUOXETINE à 10 mg est emballé dans des bouteilles HDPE de 30, 100 et 500 capsules.

Les capsules d'IPG-FLUOXETINE à 20 mg sont vertes et ivoire, avec les inscriptions « FL » sur le capuchon et « 20 » sur le corps faites à l'encre noire. IPG-FLUOXETINE à 20 mg est emballé dans des bouteilles HDPE de 30, 100 et 500 capsules.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

Symptômes après l'arrêt du traitement

Les patients prenant présentement des ISRS ou des antidépresseurs plus récents ne doivent PAS cesser brusquement la prise des médicaments, en raison du risque de symptômes liés à l'arrêt du traitement. La fluoxétine n'a été associée que rarement à ces symptômes. Au moment où on a pris la décision de cesser le traitement par un ISRS ou un antidépresseur plus récent, il est recommandé de réduire graduellement la dose plutôt que de cesser brusquement, sauf pour la fluoxétine. La baisse graduelle des concentrations plasmatiques de fluoxétine et de norfluoxétine qui se produit après l'arrêt du traitement fait qu'il n'est pas nécessaire dans la plupart des cas de réduire progressivement la dose avant d'arrêter le traitement (voir les sections 4.1 Considérations posologiques, Arrêt du traitement, 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Dépendance/tolérance et 8.1 Aperçu des effets indésirables, Manifestations indésirables observées après l'arrêt du traitement).

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

Étant donné 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 influe sur l'ajustement de la dose et l'arrêt du traitement (voir les sections 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION et 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE). Même quand on arrête l'administration, la substance active persiste dans l'organisme

pendant plusieurs semaines en raison de la longue demi-vie d'élimination de la fluoxétine et de la norfluoxétine. Ceci peut avoir des répercussions quand on doit abandonner l'administration du médicament ou quand le patient reçoit des médicaments qui peuvent avoir des interactions avec la fluoxétine et la norfluoxétine après l'arrêt du traitement par IPG-FLUOXETINE.

Utilisation d'IPG-FLUOXETINE durant la grossesse : Effets sur les nouveau-nés

Les résultats d'un certain nombre d'études épidémiologiques portant sur l'issue de la grossesse après une exposition à des antidépresseurs pris par la mère au début de la grossesse ont été contradictoires, mais il existe certaines preuves laissant supposer une légère augmentation, associée à l'utilisation de la fluoxétine, du risque de malformations cardiaques (p. ex., des malformations septales et ventriculaires). Le mécanisme de cet effet est inconnu. L'utilisation d'IPG-FLUOXETINE pendant la grossesse ne doit être prise en considération que si les bienfaits possibles l'emportent sur les risques possibles pour le fœtus, et ce, en tenant compte des risques associés à une dépression non traitée.

Selon des rapports de cas signalés après la commercialisation, certains nouveau-nés ayant été exposés, vers la fin du troisième trimestre de la grossesse, à la fluoxétine, à d'autres ISRS (inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine) ou à des antidépresseurs plus récents ont présenté des complications nécessitant une hospitalisation prolongée, une assistance respiratoire et l'alimentation par sonde. De telles complications peuvent survenir dès l'accouchement. Avant de traiter une femme enceinte par IPG-FLUOXETINE durant le troisième trimestre de sa grossesse, le médecin devrait soupeser attentivement les risques potentiels et les bienfaits du traitement. Voir les sections 4.2 Dose recommandée et modification posologique, Populations particulières, 7.1 Populations particulières et 7.1.1 Femmes enceintes, Complications suivant une exposition aux ISRS vers la fin du troisième trimestre.

Variation de poids

Une perte de poids significative, surtout chez les personnes âgées et les patients maigres déprimés, peut représenter un effet indésirable du traitement par IPG-FLUOXETINE. IPG-FLUOXETINE doit être administré avec prudence dans les cas d'anorexie mentale et uniquement si les bienfaits prévus (p. ex., traitement de la dépression qui accompagne l'anorexie) l'emportent largement sur le risque possible de perte de poids.

Diminution potentielle de l'efficacité du tamoxifène quand il est administré en concomitance avec un ISRS comme IPG-FLUOXETINE

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 9.4 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.

Cancérogenèse et mutagenèse

Voir la section 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE pour les données chez des animaux.

Cardiovasculaire

La fluoxétine est associée à un risque de prolongation de l'intervalle QTc (voir les sections 8.4 Résultats de laboratoire anormaux, 9.4 Interactions médicament-médicament, Médicaments prolongeant l'intervalle QTc et 10.2 Pharmacodynamie, Électrocardiographie). Après la commercialisation de la fluoxétine, on a rarement signalé les événements suivants : torsades de pointes, fibrillation ventriculaire, arrêt cardiaque et mort subite (voir la section 8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché). 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 IPG-FLUOXETINE avec prudence chez les patients présentant, entre autres, un syndrome du QT long congénital ou acquis (p. ex., 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.

La fluoxétine n'a pas été évaluée ou utilisée 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 et/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 cas de maladies généralisées concomitantes est limitée

et le médicament doit donc être utilisé avec prudence chez ces patients, tout particulièrement ceux qui ont des maladies ou des problèmes pouvant altérer le métabolisme du médicament ou les réponses hémodynamiques.

Dépendance/tolérance

Arrêt du traitement par la fluoxétine (essais cliniques et post-commercialisation)

On doit surveiller l'apparition de tout symptôme pouvant accompagner l'arrêt du traitement

(p. ex., céphalées, insomnie, paresthésie, nervosité, anxiété, nausées, transpiration, engourdissement, étourdissement, énervement, asthénie ou tout autre symptôme de portée clinique).

De tels symptômes ont été rarement observés à l'arrêt du traitement par la fluoxétine. La baisse graduelle des concentrations plasmatiques de fluoxétine et de norfluoxétine qui se produit après l'arrêt du traitement fait qu'il n'est pas nécessaire dans la plupart des cas de réduire progressivement la dose avant d'arrêter le traitement (voir les sections 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités et 8.1 Aperçu des effets indésirables).

Risque de dépendance

On n'a pas étudié de façon systématique, ni chez l'animal ni chez l'humain, le potentiel de la fluoxétine en ce qui concerne le risque d'abus, la tolérance ou la dépendance physique. Les professionnels de la santé doivent donc évaluer attentivement les antécédents d'abus de médicaments des patients et suivre de près ces patients, le cas échéant, pour déceler tout signe de mauvais usage ou d'abus d'IPG-FLUOXETINE.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Altération psychomotrice : On doit aviser les patients de ne pas conduire de véhicule ni d'entreprendre des tâches dangereuses tant qu'ils n'ont pas établi avec certitude que le traitement par IPG-FLUOXETINE n'altère pas leurs facultés.

Endocrinien/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.

Les ISRS et les ISRN, dont la fluoxétine, peuvent entraîner un risque accru d'hémorragie postpartum (voir les sections 7.1 Populations particulières et 7.1.1 Femmes enceintes, Complications suivant une exposition aux ISRS vers la fin du troisième trimestre).

Il faut mettre en garde les patients contre le risque de saignements associé à l'usage concomitant de la fluoxétine et des AINS, de l'AAS ou d'autres agents exerçant un effet sur la coagulation (voir la section 9.4 Interactions médicament-médicament, 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 la section 10.3 Pharmacocinétique, Populations Particulières et états pathologiques.

Immunitaire

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 ayant eu ces réactions 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 d'IPG-FLUOXETINE 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.

Musculosquelettique

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 IPG-FLUOXETINE. 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 son retrait. 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 IPG-FLUOXETINE, 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.

Neurologique

Crises convulsives

On doit utiliser IPG-FLUOXETINE 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.

On doit 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.

Toxicité sérotoninergique/syndrome malin des neuroleptiques

On a rapporté, quoique rarement, des cas de toxicité sérotoninergique aussi appelé « syndrome sérotoninergique », pendant un traitement par des ISRN et des ISRS, y compris la fluoxétine, surtout quand ils étaient donnés en association avec un autre médicament sérotoninergique. La toxicité sérotoninergique se manifeste par une excitation neuromusculaire, une stimulation du

système nerveux autonome (p. ex., tachycardie, bouffées vasomotrices) et une modification de l'état mental (p. ex., anxiété, agitation, hypomanie). Selon les critères de Hunter, un diagnostic de toxicité sérotoninergique est probable lorsqu'un des phénomènes suivants est observé en présence d'au moins un agent sérotoninergique :

- clonus spontané;
- clonus inductible ou clonus oculaire accompagné d'agitation ou de diaphorèse;
- tremblements et hyperréflexie;
- hypertonie et température corporelle > 38°C et clonus oculaire ou clonus inductible.

Un syndrome malin des neuroleptiques a également été rarement signalé avec IPG-FLUOXETINE, en particulier s'il est administré en concomitance avec des agents neuroleptiques/antipsychotiques. Les manifestations cliniques du syndrome malin des neuroleptiques recoupent souvent celles de la toxicité sérotoninergique, notamment l'hyperthermie, l'hypertonie, l'altération de l'état mental et l'instabilité autonome. Contrairement aux patients qui présentent une toxicité sérotoninergique, les patients chez qui un syndrome malin des neuroleptiques est diagnostiqué peuvent présenter une rigidité musculaire « en tuyau de plomb » de même qu'une hyporéflexie.

L'administration concomitante d'IPG-FLUOXETINE et d'un IMAO, y compris le linézolide et le chlorure de méthylthionine (bleu de méthylène), est contre-indiquée (voir la section 2 CONTRE-INDICATIONS). IPG-FLUOXETINE doit être utilisé avec prudence chez les patients qui prennent d'autres médicaments sérotoninergiques ou des agents neuroleptiques/antipsychotiques. Si, du point de vue clinique, un traitement concomitant par IPG-FLUOXETINE et d'autres agents sérotoninergiques et/ou des neuroleptiques/antipsychotiques s'impose, une observation étroite du patient est conseillée, particulièrement à l'instauration du traitement et à chaque augmentation de la dose (voir les sections 2 CONTRE-INDICATIONS, 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION et 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES). La toxicité sérotoninergique et le syndrome malin des neuroleptiques peuvent entraîner des affections potentiellement mortelles. Si ces syndromes sont soupçonnés, on doit envisager d'arrêter le traitement par IPG-FLUOXETINE.

Ophtalmologique

Glaucome à angle fermé

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

Psychiatrique

ASSOCIATION POSSIBLE AVEC DES MODIFICATIONS COMPORTEMENTALES ET ÉMOTIONNELLES, Y COMPRIS LES BLESSURES VOLONTAIRES

Enfants : Données d'essais cliniques contrôlés par placebo

Des analyses récentes des bases de données sur l'innocuité provenant d'essais cliniques contrôlés

par placebo portant sur les inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS) et des antidépresseurs plus récents semblent indiquer que l'emploi de ces médicaments chez les patients âgés de moins de 18 ans pourrait être associé à des modifications comportementales et émotionnelles, y compris un risque plus élevé d'idées et de comportements suicidaires par rapport au placebo.

Les faibles dénominateurs dans la base de données des essais cliniques, en plus de la variabilité des taux obtenus avec le placebo, empêchant d'arriver à des conclusions fiables sur les profils relatifs 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 antidépresseurs plus récents, signalant chez les enfants et les adultes des effets indésirables de type agitation grave parallèlement à des blessures infligées à soi-même ou aux autres. Les manifestations de type agitation comprennent : acathisie, agitation, désinhibition, labilité émotionnelle, hostilié, comportement agressif, dépersonnalisation. Dans certains cas, ces manifestations se sont produites plusieurs 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 IPG-FLUOXETINE 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.

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 professionnels de la santé 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 la section 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités, ASSOCIATION POSSIBLE AVEC DES MODIFICATIONS COMPORTEMENTALES ET ÉMOTIONNELLES, Y COMPRIS LES BLESSURES VOLONTAIRES).

Activation de manie ou d'hypomanie

Pendant les essais de précommercialisation réalisés surtout auprès de patients atteints de dépression unipolaire, environ 1 % des patients traités par la fluoxétine ont manifesté une hypomanie ou une manie. On ignore l'incidence de ces épisodes dans un cadre d'étude plus vaste susceptible de comprendre des cas de dépression bipolaire. La probabilité d'épisodes hypomaniaques ou maniaques peut être plus importante aux posologies élevées. Ces réactions nécessitent une réduction de la dose ou l'arrêt du médicament.

Un épisode dépressif majeur peut être la première manifestation d'un trouble bipolaire. Or les patients atteints d'un trouble bipolaire peuvent être plus susceptibles de présenter un épisode maniaque quand ils sont traités uniquement avec un antidépresseur. La décision d'entreprendre un traitement symptomatique de la dépression ne doit donc être prise qu'après une évaluation adéquate des patients pour déterminer s'ils risquent de souffrir d'un trouble bipolaire.

Électrochocs

Aucune étude clinique n'appuie l'innocuité et l'efficacité de l'administration concomitante d'électrochocs et de fluoxétine. De rares cas de crise convulsive prolongée ont été signalés chez des patients recevant la fluoxétine et un traitement par électrochocs.

Rénal

Insuffisance rénale marquée

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 avec un taux de sodium sérique inférieur à 110 mmol/L) ont été signalés. L'hyponatrémie semblait être réversible quand on a arrêté le traitement par la fluoxétine. Bien que ces cas aient été complexes et aux étiologies multiples, certains étaient possiblement dus au syndrome d'antidiurèse inappropriée. Les cas signalés étaient en majorité des patients âgés et des patients sous diurétiques ou déjà hypovolémiques.

Lors de 2 essais contrôlés d'une durée de 6 semaines menés auprès de personnes âgées d'au

moins 60 ans, 10 des 323 patients sous fluoxétine et 6 des 327 sous placebo ont eu 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.

Santé reproductive : Potentiel des femmes et des hommes

- **Fertilité**

  Fertilité masculine

  Des données obtenues chez les animaux ont démontré que l'administration de fluoxétine selon une posologie supérieure à la dose maximale tolérée peut nuire à la qualité du sperme (voir la section 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE, Toxicologie générale; Toxicologie pour la reproduction et le développement). 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.

- **Fonction sexuelle**

  Les inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS) peuvent causer des symptômes de dysfonction sexuelle (voir la section 8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques). On doit informer les patients que des cas de dysfonction sexuelle prolongée où les symptômes ont persisté malgré l'arrêt du traitement ont été signalés chez des patients traités par un ISRS.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

Femmes enceintes et nouveau-nés

Il n'existe pas d'études cliniques appropriées et bien contrôlées sur l'utilisation de la fluoxétine chez les femmes enceintes. IPG-FLUOXETINE ne doit pas être administré aux femmes enceintes ou à celles qui planifient de le devenir, sauf si le professionnel de la santé traitant juge que les bienfaits prévus pour la patiente l'emportent largement sur les risques possibles pour le fœtus ou l'enfant.

Voir aussi les sections 4.2 Dose recommandée et modification posologique, Populations particulières et 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités, Utilisation d'IPG-FLUOXETINE durant la grossesse : Effets sur les nouveau-nés.

Risque possible de malformations cardiovasculaires chez le nouveau-né associé à l'exposition aux ISRS pendant le premier trimestre de la grossesse

Les résultats d'un certain nombre d'études épidémiologiques portant sur l'issue de la grossesse après une exposition à des antidépresseurs pris par la mère au début de la grossesse ont été contradictoires, certains révélant l'absence d'augmentation du risque de malformations lié à l'exposition à la fluoxétine alors que d'autres indiquent une légère augmentation du risque de malformations cardiaques (p. ex., des malformations septales et ventriculaires) chez les

nourrissons ayant été exposés à la fluoxétine pendant le premier trimestre de la grossesse comparativement à ceux ne l'ayant jamais été. Le mécanisme de cet effet est inconnu. Dans l'ensemble, les données laissent supposer que le risque possible de malformations cardiovasculaires chez le nourrisson après une exposition maternelle à la fluoxétine est inférieur à 2 sur 100 comparativement à un risque prévu approximatif de 1 sur 100 dans la population générale pour de telles malformations. L'utilisation d'IPG-FLUOXETINE pendant la grossesse ne doit être prise en considération que si les bienfaits possibles l'emportent sur les risques possibles pour le fœtus, et ce, en tenant compte des risques associés à une dépression non traitée.

Complications suivant une exposition aux ISRS vers la fin du troisième trimestre

Selon des rapports de cas signalés après la commercialisation, certains nouveau-nés ayant été exposés, vers la fin du troisième trimestre de la grossesse, à la fluoxétine, à d'autres ISRS (inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine) ou à des antidépresseurs plus récents ont présenté des complications nécessitant une hospitalisation prolongée, une assistance respiratoire et l'alimentation par sonde. De telles complications peuvent survenir dès l'accouchement. Les données cliniques signalées faisaient état d'insuffisance respiratoire, de cyanose, d'apnée, de convulsions, d'instabilité de la température, de difficultés à nourrir l'enfant, de vomissements, d'hypoglycémie, d'hypotonie, d'hypertonie, de surréflectivité, de tremblements, d'agitation, d'irritabilité et de pleurs continuels. Ces manifestations correspondent aux symptômes engendrés par un effet toxique direct des ISRS et d'autres antidépresseurs plus récents ou encore, peut-être, à ceux d'un syndrome de sevrage. Il est à noter que, dans certains cas, le tableau clinique correspond à celui du syndrome sérotoninergique (voir la section 2 CONTRE-INDICATIONS, Inhibiteurs de la monoamine-oxydase (IMAO)).

Selon des données observationnelles, il existe un risque accru (inférieur à 2 fois) d'hémorragie postpartum si des ISRS ou des ISRN, y compris la fluoxétine, sont administrés au cours du mois précédant l'accouchement (voir la section 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hématologique, Saignement anormal.

Avant de traiter une femme enceinte par IPG-FLUOXETINE durant le troisième trimestre de sa grossesse, le professionnel de la santé devrait soupeser attentivement les risques potentiels et les bienfaits du traitement (voir la section 4.2 Dose recommandée et modification posologique, Populations particulières).

Risque d'hypertension artérielle pulmonaire persistante du nouveau-né et exposition aux ISRS (y compris la fluoxétine)

L'exposition aux ISRS, y compris la fluoxétine, vers la fin de la grossesse pourrait entraîner un risque accru d'hypertension artérielle pulmonaire persistante du nouveau-né. L'hypertension artérielle pulmonaire persistante du nouveau-né survient chez 1 ou 2 nouveau-nés vivants sur 1 000 dans la population générale et est associée à une morbidité et à une mortalité néonatale importante. Lors d'une étude cas-témoins rétrospective incluant 377 femmes qui avaient donné naissance à des nourrissons atteints d'hypertension artérielle pulmonaire persistante et 836 femmes qui avaient accouché de nourrissons en bonne santé, le risque d'hypertension artérielle pulmonaire persistante était environ 6 fois plus élevé chez les nourrissons exposés aux ISRS après la 20e semaine de gestation comparativement aux nourrissons qui n'avaient pas été exposés à des

antidépresseurs pendant la grossesse. Une étude menée chez 831 324 nourrissons nés en Suède de 1997 à 2005 a révélé un rapport de risque d'hypertension artérielle pulmonaire persistante du nouveau-né de 2,4 (IC à 95 % : 1,2-4,3) lié à la prise signalée par la mère d'ISRS « au début de la grossesse » et de 3,6 (IC à 95 % : 1,2-8,3) lié à la prise signalée par la mère d'ISRS « au début de la grossesse » et à la prise « vers la fin de la grossesse » d'un ISRS qui avait été prescrit avant la grossesse.

7.1.2 Allaitement

La fluoxétine et ses métabolites passent dans le lait maternel. On en a relevé des concentrations élevées dans le plasma de nourrissons allaités. Les femmes sous IPG-FLUOXETINE ne doivent pas allaiter, sauf si le professionnel de la santé traitant juge que l'allaitement est nécessaire, auquel cas le nourrisson doit être surveillé étroitement.

Dans un échantillon de lait maternel, la concentration de fluoxétine plus norfluoxétine était de

70,4 ng/mL. Chez la mère, la concentration plasmatique était de 295,0 ng/mL. Aucun effet indésirable n'a été signalé chez le nourrisson. Dans un autre cas, un nourrisson de 6 semaines, allaité par sa mère qui prenait la fluoxétine, a eu les effets indésirables suivants : pleurs, diminution du sommeil, vomissements et selles liquides. Les concentrations de fluoxétine et de norfluoxétine dans le lait maternel étaient de 69 ng/mL et de 90 ng/mL respectivement. Chez le nourrisson, la concentration plasmatique de fluoxétine était de 340 ng/mL et celle de norfluoxétine de 208 ng/mL au deuxième jour d'allaitement.

7.1.3 Enfants

Enfants (< 18 ans) : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada. Voir la section 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités, ASSOCIATION POSSIBLE AVEC DES MODIFICATIONS COMPORTEMENTALES ET ÉMOTIONNELLES, Y COMPRIS LES BLESSURES VOLONTAIRES. Voir aussi la section 8.2.1 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques : enfants, Effets possibles sur la croissance des enfants.

7.1.4 Personnes âgées

Personnes âgées (≥ 60 ans) : L'évaluation des patients de plus de 60 ans ayant reçu la fluoxétine à 20 mg/jour n'a pas démontré un profil de manifestations indésirables inhabituel par rapport à celui observé chez des sujets plus jeunes. Mais ces données ne suffisent pas pour éliminer la possibilité de différences lors de l'administration prolongée à des personnes âgées, particulièrement si elles ont des maladies systémiques ou reçoivent plusieurs médicaments pour le traitement de maladies concomitantes. Voir les sections 1 INDICATIONS et 4.2 Dose recommandée et modification posologique, Populations particulières.

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

Effets indésirables fréquemment observés

Dans les essais cliniques, les manifestations indésirables le plus fréquemment observées en association avec l'emploi de la fluoxétine et non observées à la même incidence parmi les patients recevant un placebo ont été : les plaintes relevant du système nerveux central, 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; les plaintes digestives, notamment les nausées, la diarrhée, la sécheresse de la bouche et l'anorexie; et la transpiration excessive.

Manifestations indésirables qui ont entraîné l'abandon du traitement

Parmi les quelques 4 000 patients qui ont reçu la fluoxétine dans les essais cliniques nord-américains, 15 % ont abandonné le traitement en raison de manifestations indésirables. Les manifestations qui ont le plus souvent entraîné l'arrêt du traitement dans les essais sur la dépression chez les adultes et les personnes âgées étaient de nature psychiatrique, essentiellement nervosité, anxiété et insomnie; de nature digestive, essentiellement nausées; relevant du système nerveux, essentiellement étourdissements, asthénie et maux de tête; de nature cutanée, essentiellement éruptions et prurit.

Dans les essais sur le trouble obsessionnel-compulsif, 12,1 % des patients sous fluoxétine ont abandonné le traitement prématurément en raison de manifestations indésirables. Les manifestations qui ont été les plus signalées étaient l'anxiété et les éruptions avec une incidence de moins de 2 %. Dans les études sur la boulimie, 10,2 % des patients sous fluoxétine ont abandonné prématurément en raison de manifestations indésirables. L'insomnie, l'anxiété et les éruptions ont été les manifestations les plus signalées, avec une incidence de moins de 2 %.

Manifestations indésirables observées après l'arrêt du traitement

Au cours des essais cliniques et après la commercialisation, des symptômes ont été associés à l'arrêt du traitement par la fluoxétine (p. ex., céphalées, insomnie, paresthésie, nervosité, anxiété, nausées, transpiration, engourdissement, étourdissement, énervement, asthénie ou tout autre symptôme de portée clinique.) Ces symptômes sont en majorité légers, disparaissent spontanément et sont rarement associés à la fluoxétine. La baisse graduelle des concentrations plasmatiques de fluoxétine et de norfluoxétine qui se produit après l'arrêt du traitement fait qu'il n'est pas nécessaire dans la plupart des cas de réduire progressivement la dose avant d'arrêter le traitement. Voir les sections 4.1 Considérations posologiques, Arrêt du traitement et 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités.

Effets indésirables graves

Les pensées et gestes suicidaires sont beaucoup plus courants chez les patients dépressifs que dans la population en général. On estime que le suicide est de 22 à 36 fois plus fréquent chez les patients dépressifs que dans la population en général. Une méta-analyse de données provenant de 17 essais cliniques à double insu sur des patients atteints de troubles dépressifs majeurs a comparé les patients sous fluoxétine (n = 1 765) avec ceux sous antidépresseurs tricycliques (n = 731) ou sous placebo (n = 569), ou les deux. L'incidence globale d'idées suicidaires prononcées était de 1,2 % avec la fluoxétine, 2,6 % avec le placebo et 3,6 % avec les antidépresseurs tricycliques.

Dans les pays où l'agent est déjà commercialisé, les effets indésirables potentiellement graves suivants ont été signalés : interactions avec les inhibiteurs de la MAO et peut-être d'autres

médicaments, réactions allergiques, réactions cardiovasculaires, syndrome d'antidiurèse inappropriée et grand mal. Des décès et des incidents menaçant la vie du patient ont été associés avec certains de ces effets, bien qu'on n'ait pas nécessairement établi de relation causale entre la fluoxétine et ces effets.

L'expérience de post-commercialisation confirme également le profil des effets indésirables fréquemment signalés dans les essais cliniques avec la fluoxétine, notamment les réactions allergiques.

8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières. Les taux d'effets indésirables qui y sont observés ne reflètent pas nécessairement les taux observés en pratique, et ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les informations sur les effets indésirables provenant d'essais cliniques peuvent être utiles pour déterminer et estimer les taux de réactions indésirables aux médicaments lors d'une utilisation réelle.

En date du 8 mai 1995, 10 782 patients présentant divers diagnostics avaient reçu des doses multiples de la fluoxétine au cours d'essais cliniques menés aux États-Unis. Les manifestations indésirables ont été notées par les chercheurs cliniques au moyen de la terminologie descriptive de leur choix. Il n'est donc pas possible de fournir une estimation fiable de la proportion de sujets éprouvant des manifestations indésirables sans tout d'abord regrouper les manifestations de même type en un nombre limité (c.-à-d., réduit) de catégories normalisées.

Adultes :

Dans les tableaux qui suivent, les manifestations indésirables signalées ont été classées d'après la terminologie du dictionnaire COSTART. Les fréquences citées représentent la proportion de sujets qui ont éprouvé, au moins une fois, une manifestation indésirable du type mentionné liée au traitement. Une réaction était jugée liée au traitement si elle survenait pour la première fois ou s'aggravait pendant le traitement par rapport à l'évaluation initiale. Il importe de souligner que le traitement n'était pas nécessairement la cause des manifestations signalées.

Le prescripteur devrait savoir que les chiffres figurant dans les tableaux ne peuvent servir à prévoir l'incidence d'effets indésirables en pratique médicale habituelle où les caractéristiques des patients et d'autres facteurs diffèrent de ceux qui avaient cours dans les essais cliniques. De même, les fréquences citées ne peuvent être comparées aux chiffres tirés d'autres recherches cliniques où les traitements, les usages et les chercheurs sont différents. Les chiffres cités fournissent toutefois au professionnel de la santé prescripteur une certaine base pour estimer la contribution relative des facteurs médicamenteux et non médicamenteux au taux d'incidence des effets indésirables dans la population étudiée.

Tableau 2 : Incidence des manifestations indésirables liées au traitement, lors d'essais comparant la fluoxétine à un placebo, selon l'indication

	Pourcentage de patients signalant la manifestation							
Système organique/ effet indésirable	**DÉPRESSION* (Adultes)**		**DÉPRESSION (Personnes âgées)**		**OCD***		**BOULIMIE***	
	Fluoxétine (N=1 728)	**Placebo (N=975)**	**Fluoxétine (N=335)**	**Placebo (N=336)**	**Fluoxétine (N=266)**	**Placebo (N=89)**	**Fluoxétine (N=450)**	**Placebo (N=267)**
Système nerveux								
Maux de tête	--	--	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 la libido	3	0	--	--	11	2	5	1
Rêves anormaux	1	1	--	--	5	2	5	3
Appareil digestif								
Nausées	21	9	17	7	26	13	29	11
Diarrhée	--	--	14	9	--	--	--	--
Sécheresse de la bouche	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 annexes								
Transpiration	8	3	7	3	7	0	8	3
Éruption	4	3	--	--	6	3	4	4
Organisme pris dans sa totalité								
Asthénie	9	5	13	10	15	11	21	9
Syndrome grippal	3	4	--	--	10	7	8	3
Douleurs lombaires	--	--	7	9	--	--	--	--
Douleurs abdominales	--	--	6	6	--	--	--	--
Myalgie	--	--	3	5	--	--	--	--
Appareil respiratoire								
Rhinite	--	--	9	14	--	--	--	--
Pharyngite	3	3	--	--	11	9	10	5

Pourcentage de patients signalant la manifestation								
Système organique/ effet indésirable	**DÉPRESSION* (Adultes)**		**DÉPRESSION (Personnes âgées)**		**OCD***		**BOULIMIE***	
	Fluoxétine (N=1 728)	**Placebo (N=975)**	**Fluoxétine (N=335)**	**Placebo (N=336)**	**Fluoxétine (N=266)**	**Placebo (N=89)**	**Fluoxétine (N=450)**	**Placebo (N=267)**
Sinusite	1	4	3	7	5	2	6	4
Bâillements	--	--	--	--	7	--	11	--
Appareil cardiovasculaire								
Vasodilatation	3	2	--	--	5	0	2	1
Appareil urogénital								
Éjaculation anormale†	--	--	--	--	7	--	7	--
Impuissance†	2	--	--	--	--	--	7	--

† Le dénominateur utilisé pour le calcul du pourcentage ne tient compte que des hommes (n = 690 cas de dépression dans le groupe sous la fluoxétine; n = 410 cas de dépression dans le groupe placebo; n = 116 cas de trouble obsessionnel-compulsif dans le groupe sous la fluoxétine; n = 43 cas de trouble obsessionnel-compulsif dans le groupe placebo; n = 14 cas de boulimie dans le groupe sous la fluoxétine; n = 1 cas de boulimie dans le groupe placebo).

-- Incidence inférieure à 1 %

* Les effets indésirables les plus courants liés à l'administration de la fluoxétine pour le traitement de la dépression, du trouble obsessionnel-compulsif et de la boulimie dans les essais cliniques contrôlés menés aux États-Unis (incidence d'au moins 5 % avec la fluoxétine et au moins 2 fois plus élevée qu'avec le placebo pour au moins une des indications).

Le Tableau 3 énumère les manifestations indésirables liées au traitement qui sont survenues chez 2 % ou plus des patients traités par la fluoxétine et dont l'incidence était plus importante qu'avec le placebo au cours des essais cliniques contrôlés menés aux États-Unis et comparant la fluoxétine à un placebo dans le traitement de la dépression, du trouble obsessionnel-compulsif ou de la boulimie. Le Tableau 3 affiche les données combinées des études présentées séparément par indication au Tableau 2.

Tableau 3 : Incidence des manifestations indésirables liées au traitement, lors d'essais comparant la fluoxétine à un placebo, pour toutes les indications

Pourcentage de patients signalant la manifestation		
	Dépression, TOC et boulimie combinés	
Système organique/effet indésirable*	**Fluoxétine (n = 2 444)**	**Placebo (n = 1 331)**
Organisme pris dans sa totalité		
Maux de tête	21	20
Asthénie	12	6
Syndrome grippal	5	4
Fièvre	2	1
Appareil cardiovasculaire		
Vasodilatation	3	1
Palpitation	2	1
Appareil digestif		
Nausées	23	10
Diarrhée	12	8
Anorexie	11	3
Sécheresse de la bouche	10	7
Dyspepsie	8	5

Pourcentage de patients signalant la manifestation		
	Dépression, TOC et boulimie combinés	
Système organique/effet indésirable*	**Fluoxétine (n = 2 444)**	**Placebo (n = 1 331)**
Flatulence	3	2
Vomissements	3	2
Troubles métaboliques et nutritionnels		
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
Bâillements	3	--
Peau et annexes		
Transpiration	8	3
Éruption	4	3
Prurit	3	2
Organes des sens		
Troubles de la vue	3	1

* Sont incluses les manifestations signalées par au moins 2 % des patients prenant la fluoxétine, à l'exception des suivantes, dont l'incidence était plus élevée dans le groupe placebo (résultats combinés des études sur la dépression, le trouble obsessionnel-compulsif et la boulimie) : douleur abdominale, rêves inhabituels, blessure accidentelle, douleurs rachidiennes, douleur thoracique, constipation, augmentation de la toux, dépression (inclut les pensées suicidaires), dysménorrhée, trouble gastro-intestinal, infection, myalgie, douleur, paresthésie, rhinite, sinusite, troubles de la pensée.

-- Incidence inférieure à 1 %.

Le Tableau 4 énumère les manifestations indésirables associées à l'interruption du traitement par 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 les cas de dépression, de trouble obsessionnel-compulsif et de boulimie. Pour les symptômes associés à l'interruption de la fluoxétine dans les essais cliniques et après sa commercialisation, voir la section 8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché.

Tableau 4 : Manifestations indésirables associées à l'abandon du traitement par la fluoxétine

Dépression, TOC et boulimie combinés (n = 1 108)	**Dépression (n = 392)**	**TOC (n = 266)**	**Boulimie (n = 450)**
--	--	Anxiété (2 %)	--
Insomnie (1 %)	--	--	Insomnie (2 %)
--	Nervosité (1 %)	--	--
--	--	Éruption (1 %)	--

Dysfonction sexuelle chez l'homme et la femme avec les ISRS :

Bien que les changements dans le désir sexuel, les performances et la satisfaction sexuelles soient

souvent des manifestations d'un trouble psychiatrique, ils peuvent aussi être la conséquence d'un traitement médicamenteux. En particulier, des données suggèrent que les ISRS peuvent provoquer de telles expériences sexuelles négatives.

Toutefois, il est difficile d'obtenir des estimations fiables de l'incidence et de la gravité de ces épisodes négatifs de désir sexuel, de performances et de satisfaction sexuelles en partie en raison de la réticence des patients et des professionnels de la santé à en parler. Par conséquent, il est probable que les estimations des expériences et des performances sexuelles négatives indiquées dans les monographies de produit sous-estiment l'incidence réelle. Dans les études contrôlées par placebo menées auprès de patients atteints de dépression, de troubles obsessionnels-compulsifs et de boulimie, la baisse de la libido était le seul effet indésirable sexuel signalé par au moins 2 % des patients prenant la fluoxétine (4 % fluoxétine, < 1 % placebo). Des cas de dysfonction orgasmique, y compris d'anorgasmie, ont été signalés spontanément chez des femmes recevant la fluoxétine.

Il n'existe aucune étude adéquate et bien contrôlée évaluant la dysfonction sexuelle associée au traitement par la fluoxétine. Des symptômes de dysfonction sexuelle, persistant après l'arrêt du traitement par la fluoxétine, ont été signalés spontanément à l'occasion. Le priapisme a été signalé avec tous les ISRS. Même s'il est difficile d'évaluer précisément le risque de dysfonction sexuelle associé à l'emploi des ISRS, les professionnels de la santé devraient régulièrement interroger leurs patients sur la manifestation de tels effets indésirables.

Autres manifestations indésirables fréquentes liées au traitement

La liste qui suit présente d'autres manifestations indésirables liées au traitement et signalées fréquemment (c.-à-d. celles qui sont survenues à une ou plusieurs occasions chez au moins 1 patient sur 100), à n'importe quel moment, par les sujets prenant de la fluoxétine dans les essais cliniques menés aux États-Unis (10 782 patients) :

Organisme pris dans sa totalité : frissons.

Appareil cardiovasculaire : hémorragie, hypertension.

Appareil digestif : augmentation de l'appétit, nausées et vomissements.

Métabolisme et nutrition : prise de poids.

Système nerveux : mouvements anormaux/tremblements[1], agitation, amnésie, confusion, labilité émotionnelle, fatigue[2], céphalée, trouble du sommeil[3].

Organes des sens : otalgie, troubles du goût, acouphène.

Appareil génito-urinaire : saignement gynécologique, dysfonction sexuelle*[,4], pollakiurie.

[1]L'appellation « **mouvements anormaux/tremblements** » de COSTART inclut les termes indépendants suivants : fréquentes :
tremblements; peu fréquentes : ataxie, buccolingual, myoclonie; rares : secousses.
[2] L'appellation « **fatigue** » de COSTART inclut les termes indépendants suivants : fréquentes : asthénie, somnolence.
[3] L'appellation « **trouble du sommeil** » de COSTART inclut les termes indépendants suivants : fréquentes : insomnie; rares :
rêves anormaux.
* Ajusté en fonction du sexe
[4] L'appellation « **dysfonction sexuelle** » de COSTART inclut les termes indépendants suivants : fréquentes :

impuissance, baisse de la libido; peu fréquentes : anorgasmie, délai ou absence d'éjaculation.

8.2.1 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques : enfants

Enfants (< 18 ans) :

Fréquent : epistaxis

Effets possibles sur la croissance des enfants :

IPG-FLUOXETINE n'est pas indiqué chez les patients âgés de moins de 18 ans (voir la section 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités, ASSOCIATION POSSIBLE AVEC DES MODIFICATIONS COMPORTEMENTALES ET ÉMOTIONNELLES, Y COMPRIS LES BLESSURES VOLONTAIRES).

On a observé que l'augmentation de la taille et du poids était inférieure chez les enfants et adolescents prenant de la fluoxétine. Après un traitement de 19 semaines dans le contexte d'un essai clinique, on a noté que l'augmentation moyenne de la taille des enfants ayant reçu la fluoxétine (n = 88) était inférieure de 1,1 cm à celle des enfants recevant un placebo (n = 75). L'essai ne visait toutefois pas une évaluation rigoureuse des effets sur la croissance (p. ex., les tailles étaient arrondies au pouce le plus près), ce qui ne permettait pas de tirer des conclusions définitives à partir de ces données. Cette limitation est évidente dans le signalement d'une perte de taille chez 17 patients. En dépit de ces limitations, on ne peut pas exclure la possibilité qu'un traitement de courte durée par la fluoxétine atténue la croissance (voir également la section 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE, Toxicité juvénile). Le traitement par la fluoxétine a également été associé à une baisse du taux sérique de phosphatase alcaline dans cet essai. Il existe peu de données concernant 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 chez les enfants recevant de la fluoxétine.

8.3 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques

Manifestations indésirables liées au traitement

La liste qui suit présente toutes les manifestations indésirables liées au traitement et signalées à n'importe quel moment, par les sujets prenant de la fluoxétine dans les essais cliniques menés aux États-Unis (10 782 patients), à l'exception (1) de celles énumérées dans les Tableaux 2 ou 3 ci-dessus ou dans leurs renvois en bas de page, ou ailleurs dans la monographie du produit, (2) de celles pour lesquelles la terminologie COSTART était peu descriptive ou trompeuse, (3) de celles pour lesquelles une relation causale avec l'emploi de la 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 manifestations sont de plus réparties par système organique et leur fréquence s'établit comme suit : manifestations peu fréquentes observées chez moins de 1 patient sur 100, mais au moins 1 patient sur 1 000; manifestations rares observées chez moins de 1 patient sur 1 000.

Organisme pris dans sa totalité

Peu fréquentes : 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 une concentration de manifestations cliniques du changement de l'état mental et de l'activité neuromusculaire, conjointement avec une dysfonction du système nerveux autonome.

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

Appareil cardiovasculaire

Peu fréquentes : 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

Peu fréquentes : 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 fréquentes : hypothyroïdie.

Rares : acidose diabétique, diabète sucré.

Système sanguin et lymphatique

Peu fréquentes : anémie, ecchymoses.

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

Métabolisme et nutrition

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

Rares : intolérance à l'alcool, hausse de la phosphatase alcaline, hausse de l'azote uréique du sang, hausse de la créatine-phosphokinase, hyperkaliémie, hyperuricémie, hypocalcémie, anémie

ferriprive, hausse de l'ALT.

Système musculo-squelettique

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

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

Système nerveux

Peu fréquentes : démarche anormale, syndrome cérébral aigu, acathisie, apathie, trouble d'équilibre, bruxisme, dépression du SNC, stimulation du SNC, dépersonnalisation, euphorie, hallucinations, hostilité, hyperkinésie, hypertonie, hypo-esthésie, incoordination, augmentation de la libido, névralgie, neuropathie, névrose, réaction paranoïde, trouble de la personnalité†, psychose, vertige.

† Trouble de la personnalité est le terme utilisé dans le dictionnaire COSTART pour désigner le comportement répréhensible.

non agressif.

Rares : anomalies de l'électroencéphalogramme, réaction antisociale, paresthésie péribuccale, coma, délire, dysarthrie, dystonie, syndrome extrapyramidal, pied tombant, hyperesthésie, névrite, paralysie, hyporéflexie, hyperréflexie, stupeur.

Appareil respiratoire

Peu fréquentes : asthme, épistaxis, hoquet, hyperventilation.

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

Peau et annexes

Peu fréquentes : acné, alopécie, dermatite de contact, eczéma, éruption maculopapuleuse, décoloration de la peau, ulcère cutané, éruption vésico-bulleuse.

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

Organes des sens

Peu fréquentes : 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

Peu fréquentes : avortement*, albuminurie, aménorrhée*, distension mammaire, douleur mammaire, cystite, dysurie, galactorrhée*, mastose 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*.

* Ajusté en fonction du sexe.

8.4 Résultats de laboratoire anormaux

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 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cardiovasculaire, 9.4 Interactions médicament-médicament, Médicaments prolongeant l'intervalle QTc et 10.2 Pharmacodynamie, Électrocardiographie.

8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché

Les manifestations indésirables suivantes, qui ont été signalées spontanément depuis la commercialisation de la 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 cholostatique, confusion, dyskinésie (incluant, par exemple, un cas de syndrome masticatoire buccolingual avec protraction involontaire de la langue dont l'apparition a été signalée chez une femme de 77 ans après 5 semaines de traitement par la fluoxétine et qui a complètement disparu au cours des premiers mois qui ont suivi l'arrêt du médicament), pneumonie à éosinophiles, nécro-épidermolyse, érythème polymorphe, érythème noueux, érythrodermie, saignements gastro-intestinaux*, 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, pancytopénie, 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.

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

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.1 Interactions médicamenteuses graves

Interactions médicamenteuses graves
• **Inhibiteurs de la monoamine-oxydase : Voir les sections 2 CONTRE-INDICATIONS et 9.4 Interactions médicament-médicament** • **Thioridazine : Voir les sections 2 CONTRE-INDICATIONS et 9.4 Interactions médicament-médicament**

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

La fluoxétine, comme certains autres agents métabolisés par l'isoenzyme P4502D6, 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., flécaïnide, 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 P4502D6, 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 les taux plasmatiques ou les effets ont augmenté quand ils étaient administrés en même temps que la fluoxétine : phénytoïne, antipsychotiques, benzodiazépines, thioridazine (voir la section 2 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.

9.3 Interactions médicament-comportement

Alcool : On ne connaît pas les effets de l'emploi concomitant d'alcool et de la fluoxétine sur les fonctions psychomotrices et cognitives des patients atteints de dépression, de trouble panique ou de trouble obsessionnel-compulsif. La consommation d'alcool est déconseillée.

Les interactions avec le mode de vie n'ont pas été étudiées.

9.4 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 1C (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 domperidone
- 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 IPG-FLUOXETINE 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 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cardiovasculaire, 8.4 Résultats de laboratoire anormaux, 8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché et 10.2 Pharmacodynamie, Électrocardiographie).

Inhibiteurs de la monoamine-oxydase : L'association d'IPG-FLUOXETINE et des IMAO (y compris le linézolide, un antibiotique, et le chlorure de méthylthionine [bleu de méthylène], un colorant thiazinique, des exemples moins connus d'IMAO) est contre-indiquée à cause de la possibilité de

réactions graves évoquant un syndrome sérotoninergique ou un syndrome malin des neuroleptiques (voir les sections 2 CONTRE-INDICATIONS et 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Syndrome sérotoninergique/syndrome malin des neuroleptiques).

Thioridazine : Interaction possible avec la thioridazine (voir aussi la section 2 CONTRE-INDICATIONS) : Lors d'une étude menée auprès de 19 hommes en bonne santé, dont 6 chez qui l'hydroxylation de la débrisoquine était lente et 13, chez qui elle était rapide, on a administré par voie orale une dose unique de 25 mg de thioridazine. Cette dose a entraîné une C_{max} 2,4 fois plus élevée et une ASC 4,5 fois plus importante chez les sujets dont l'hydroxylation était lente comparativement à ceux chez qui elle était rapide. La vitesse de l'hydroxylation de la débrisoquine semble dépendre du niveau d'activité de l'isoenzyme P4502D6. L'étude laisse donc entendre que les médicaments qui inhibent cette isoenzyme, comme certains ISRS, notamment la fluoxétine, entraînent une élévation des concentrations plasmatiques de thioridazine.

L'administration de thioridazine entraîne une prolongation de l'intervalle QTc proportionnelle à la dose qui est associée à des arythmies ventriculaires graves, telles que des arythmies de type torsade de pointes et des morts subites. L'inhibition du métabolisme de la thioridazine par la fluoxétine semble accroître ce risque. En raison du risque d'arythmie ventriculaire grave et de mort subite potentiellement associé à des taux plasmatiques élevés de thioridazine, la thioridazine ne devrait pas être administrée en concomitance avec la fluoxétine ou pendant un minimum de 5 semaines après l'arrêt de la fluoxétine, et IPG-FLUOXETINE ne devrait pas être administré non plus dans les 2 semaines suivant l'arrêt de la thioridazine (voir la section 2 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 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hématologique, Saignement anormal).

Médicaments fortement liés aux protéines plasmatiques : La fluoxétine se lie en grande partie aux protéines plasmatiques et ses concentrations plasmatiques peuvent être modifiées par l'administration concomitante d'un médicament fortement lié aux protéines (p. ex., warfarine ou digitoxine) et entraîner ainsi des effets indésirables. Ces effets indésirables peuvent survenir en réponse au déplacement de la fluoxétine de ses sites de liaison par d'autres médicaments fortement liés.

Médicaments métabolisés par l'isoenzyme P4502D6 : Un défaut génétique réduit l'activité de cette isoenzyme chez environ 3 à 10 % de la population normale et explique chez ces personnes le métabolisme médiocre des médicaments comme la débrisoquine, le dextrométhorphane, la spartéine, les antidépresseurs tricycliques (p. ex., nortriptyline, amitriptyline, imipramine et désipramine), les phénothiaziniques (p. ex., perphénazine et thioridazine) et les antiarythmiques

de la classe 1C (p. ex., propafénone et flécaïnide).

Par contre, l'absence de ce défaut génétique chez 90 à 97 % de la population normale permet un métabolisme élevé. Cependant, la fluoxétine, comme tous les agents métabolisés par l'isoenzyme P4502D6, inhibe l'activité de cette isoenzyme et peut alors faire croire qu'on est en présence d'un métabolisme médiocre. Les médicaments qui sont principalement métabolisés par l'isoenzyme P4502D6 et qui ont un index thérapeutique relativement étroit (p. ex., flécaïnide, encaïnide, 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.

En cas d'ajout de la fluoxétine à un traitement par un médicament métabolisé par l'isoenzyme P4502D6, la diminution de la dose du premier médicament doit être prise en compte. La question est des plus importantes en présence des médicaments ayant un index thérapeutique étroit mentionnés 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 7 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 le cytochrome P4503A4 : Dans une étude *in vivo* sur les interactions, l'administration concomitante de fluoxétine et de doses uniques de terfénadine (un substrat du cytochrome P4503A4) n'a entraîné aucune hausse des concentrations plasmatiques de terfénadine. Des études *in vitro* ont en outre montré que le kétoconazole, inhibiteur puissant de l'activité du cytochrome P4503A4, était au moins 100 fois plus puissant que la fluoxétine ou la norfluoxétine comme inhibiteur du métabolisme de plusieurs substrats de cette enzyme, y compris l'astémizole, le cisapride et le midazolam. Ces données révèlent que le degré d'inhibition de l'activité du cytochrome P4503A4 par la fluoxétine n'est pas susceptible d'avoir d'importantes répercussions sur le plan clinique.

Antidépresseurs tricycliques : Dans 2 études, on a observé que des concentrations plasmatiques stables d'imipramine et de désipramine ont augmenté de plus de 2 fois et de plus de 10 fois après l'administration concomitante de la fluoxétine. Cet effet peut persister pendant 3 semaines ou plus après l'arrêt de la fluoxétine. Cela peut nécessiter une diminution de la dose de l'antidépresseur tricyclique (ATC) et la surveillance temporaire des concentrations de l'ATC durant l'administration concomitante de la fluoxétine ou après un arrêt récent de la prise de cet agent. Voir les sections 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et 10.3 Pharmacocinétique, Accumulation et

élimination lente.

Lithium : On a signalé des augmentations et des diminutions des taux de lithium après la prise concomitante de la fluoxétine. Des effets toxiques dus au lithium ont été signalés. Il faut donc surveiller les taux de lithium quand ces deux agents sont pris en concomitance.

Tryptophane : Cinq patients recevant la fluoxétine en concomitance avec le tryptophane ont eu des effets indésirables, y compris agitation, nervosité et troubles digestifs.

Benzodiazépines : La demi-vie du diazépam pris en concomitance peut être prolongée chez certains patients.

L'administration concomitante de l'alprazolam et de la fluoxétine a entraîné une hausse des concentrations plasmatiques de l'alprazolam et a accentué la diminution de la performance psychomotrice à cause de l'augmentation des taux de l'alprazolam. Il convient d'envisager la surveillance de l'état clinique.

L'expérience concernant l'administration de la fluoxétine en association avec d'autres médicaments agissant sur le SNC est limitée et on recommande la prudence lorsque l'association de ces médicaments est requise.

Antipsychotiques : On a observé une hausse des concentrations sanguines de l'halopéridol et de la clozapine et, dans certains cas, des manifestations cliniques de toxicité lors de l'administration concomitante de la fluoxétine. Il y a lieu d'envisager la surveillance de l'état clinique.

Médicaments sérotoninergiques : Sur la base du mode d'action de la fluoxétine et du risque de toxicité sérotoninergique, la prudence est de mise quand on administre IPG-FLUOXETINE 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 dextrométhorphane, le tapentadol, la mépéridine, la méthadone, la pentazocine ou le millepertuis (voir la section 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Syndrome sérotoninergique/ syndrome malin des neuroleptiques).

Triptans (agonistes de récepteurs 5HT1) : Après la commercialisation de la fluoxétine, de rares cas de sensations de faiblesse, d'hyperréflexie et d'incoordination ont été signalés lors de l'utilisation concomitante 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 est conseillé d'assurer une surveillance appropriée du patient. La possibilité de telles interactions est aussi à considérer si un autre agoniste de récepteurs 5HT1 doit être administré en concomitance avec un ISRS (voir la section 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Syndrome sérotoninergique/syndrome malin des neuroleptiques).

Phénytoïne : Chez les patients recevant des doses d'entretien fixes de phénytoïne, les concentrations plasmatiques du médicament ont augmenté significativement et des symptômes de toxicité se sont manifestés (nystagmus, diplopie, ataxie et dépression du SNC) suivant l'instauration d'un traitement concomitant par la fluoxétine.
Carbamazépine : Les patients traités par des doses stables de phénytoïne et de carbamazépine ont

présenté des concentrations plasmatiques anticonvulsivantes élevées et des effets anticonvulsivants toxiques sur le plan clinique à la suite de l'instauration d'un traitement concomitant par la fluoxétine. Il y a lieu d'envisager la surveillance de l'état clinique lorsqu'on instaure un traitement par la fluoxétine chez ces patients.

9.5 Interactions médicament-aliment

L'absorption de la fluoxétine n'est pas modifiée par les aliments.

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

Millepertuis : Comme avec les autres ISRS, des interactions pharmacodynamiques peuvent survenir entre la fluoxétine et l'herbe médicinale millepertuis qui peuvent entraîner une augmentation des effets indésirables.

9.7 Interactions médicament-tests de laboratoire

Des effets sur des analyses de laboratoire n'ont pas été établis.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

Le mode d'action de la fluoxétine n'est pas connu.

Les effets antidépresseur, antiobsessionnel et antiboulimique de la fluoxétine seraient liés à sa capacité à inhiber préférentiellement le recaptage de la sérotonine au niveau des neurones. Aux doses cliniques, la fluoxétine inhibe le recaptage de la sérotonine dans les plaquettes humaines.

10.2 Pharmacodynamie

Il a été suggéré que l'inhibition des récepteurs muscariniques, histaminergiques et α1-adrénergiques était associée à divers effets anticholinergiques, sédatifs et cardiovasculaires des antidépresseurs tricycliques classiques. Les études in vitro sur la fixation aux divers récepteurs ont démontré que la fluoxétine a une affinité beaucoup plus faible que les antidépresseurs tricycliques pour ces récepteurs et d'autres récepteurs membranaires (opiacés, sérotoninergiques [5-HT1, 5-HT2], adrénergiques [α1, α2, ß] 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 uniquotidienne 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 uniquotidienne par voie orale de fluoxétine à 40 mg (n = 12) ou un placebo (n = 4). Une série d'ECG ont été pratiquées au début de l'étude ainsi qu'au 1er et au 28e jour du traitement. Chez les patients ayant été traités par la fluoxétine à 40 mg (n = 12), la différence moyenne maximale comparativement au placebo en ce qui a trait à la variation par rapport à la valeur de base moyennée dans le temps de l'intervalle QTcF ($QT/RR^{0,33}$) était de 12,005 msec (IC à 90 % : 4,412-19,598) le 28e 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 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cardiovasculaire, 8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques, Constatations relatives à l'ECG, 8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché et 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

10.3 Pharmacocinétique

Absorption, distribution, métabolisme et élimination :

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. Les aliments ne semblent pas influencer la biodisponibilité générale de la fluoxétine bien qu'ils puissent retarder son absorption sans conséquence. IPG-FLUOXETINE peut donc être administré avec ou sans aliments.

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 voie d'élimination principale semble être le métabolisme hépatique qui forme des métabolites inactifs qui sont excrétés par les reins. La demi-vie d'élimination de la fluoxétine est de 4 à 6 jours et celle de son métabolite actif de 4 à 16 jours.

Points cliniques relevant du métabolisme et de l'élimination :

Métabolisme différent :

L'isoenzyme P4502D6 intervient dans le métabolisme de la fluoxétine et de nombreux autres médicaments dont les antidépresseurs tricycliques et certains inhibiteurs spécifiques du recaptage de la sérotonine (ISRS). L'association de la fluoxétine avec les médicaments mentionnés ci-dessus peut entraîner des interactions médicamenteuses cliniquement significatives (voir la section 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

Accumulation et élimination lente :

L'élimination relativement lente de la fluoxétine et de son métabolite actif, la norfluoxétine, donne lieu à une accumulation importante de ces deux substances actives lors de l'administration prolongée. C'est pourquoi leur élimination de l'organisme peut prendre 1 à 2 mois. Cette persistance doit être prise en considération en cas de cessation de la fluoxétine ou d'emploi de médicaments qui interagissent avec IPG-FLUOXETINE et qui sont administrés peu de temps après la cessation d'IPG-FLUOXETINE (voir les sections 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités, Répercussions de la longue demi-vie d'élimination de la fluoxétine et 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

Données cinétiques :

Après 30 jours d'administration de 20 mg/jour, on a observé des concentrations plasmatiques moyennes de 79,1 ± 33,4 ng/mL pour la fluoxétine et de 129 ± 42,0 ng/mL pour la norfluoxétine. Les concentrations plasmatiques de fluoxétine (demi-vie de 1 à 3 jours après administration aiguë et de 4 à 6 jours après administration prolongée) ont été plus élevées que ce que les études

réalisées avec des doses uniques permettaient de prévoir. La pharmacocinétique de la norfluoxétine semble être linéaire. Sa demi-vie terminale moyenne était de 8,6 jours après une dose unique et de 9,3 jours après des doses multiples.

On obtient des concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre après 4 à 5 semaines d'administration continue. Les patients ayant reçu la fluoxétine à des doses variant entre 40 et 80 mg/jour pendant des périodes allant jusqu'à 3 ans ont présenté, en moyenne, des concentrations plasmatiques semblables à celles observées chez les patients traités pendant 4 à 5 semaines à la même dose.

Fixation aux protéines :

Environ 94 % de la fluoxétine se fixe aux protéines du sérum. L'interaction entre la fluoxétine et d'autres agents se fixant dans une proportion élevée aux protéines du plasma n'a pas été complètement évaluée, mais peut être importante (voir la section 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

Populations particulières et états pathologiques

- **Personnes âgées :** Les effets de l'âge sur le métabolisme de la fluoxétine ont été étudiés chez un sous-groupe de 260 personnes âgées déprimées qui étaient par ailleurs en bonne santé (moyenne d'âge 67,4 ans, tranche d'âge 60 à 85 ans) et qui ont pris 20 mg de fluoxétine pendant 6 semaines. Les concentrations plasmatiques moyennes étaient de 89,5 ± 53,6 ng/mL et de 119 ± 51,3 ng/mL pour la fluoxétine et la norfluoxétine respectivement. Il n'y a pas eu d'évaluation des effets des affections concomitantes ou des médicaments pris en même temps.
- **Insuffisance hépatique :** Dans les cas de cirrhose, la demi-vie de la fluoxétine a été prolongée, soit 7,6 jours en moyenne par rapport à 2 à 3 jours chez les sujets en bonne santé. La demi-vie de la norfluoxétine a également été prolongée dans les cas de cirrhose, soit 12 jours en moyenne par rapport à 7 à 9 jours chez les sujets en bonne santé. On doit donc employer avec prudence la fluoxétine en cas de maladie du foie (voir les sections 4.2 Dose recommandée et modification posologique, Populations particulières et 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hépatique).
- **Insuffisance rénale :** Lors des études réalisées avec des doses uniques, la pharmacocinétique de la fluoxétine et de la norfluoxétine était semblable pour tous les degrés d'insuffisance rénale, y compris les cas anéphriques en hémodialyse chronique. Cependant, un traitement prolongé en présence d'une insuffisance rénale grave peut donner lieu à une accumulation plus marquée de fluoxétine ou de ses métabolites (y compris peut-être certains métabolites qui n'ont pas encore été identifiés). On recommande alors une posologie réduite ou des doses moins fréquentes (voir les sections 4.2 Dose recommandée et modification posologique, Populations particulières et 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Rénal).

11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

Conserver les capsules IPG-FLUOXETINE entre 15 °C et 30 °C. Garder hors de la portée et de la vue

des enfants.

12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Sans objet.

PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUE

13 INFORMATION PHARMACEUTIQUE

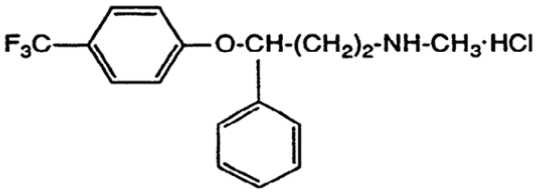
Substance pharmaceutique

Nom propre : chlorhydrate de fluoxétine

Nom chimique : chlorhydrate de (±)-N-méthyl-3-phényl-3-[(α,α,α -trifluoro-p-tolyl)-oxy]-propylamine

Formule moléculaire et masse moléculaire : $C_{17}H_{18}F_3NO \bullet HCl$ et 345,79 g/mol

Formule de structure :



Propriétés physicochimiques :

Description:	La fluoxétine est un solide cristallin blanc à blanc cassé.	
pKa :	9,5 (dans du diméthylformamide à 66 %)	
Profil de solubilité :	Solvant Eau Benzène Ethyl Acetate	mg/mL 14 insoluble insoluble

14 ESSAIS CLINIQUES

14.1 Essais cliniques par indication

Dépression

- 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 la fluoxétine à raison de 20 mg/jour ou un placebo. Après 38 semaines (50 semaines au total), le taux de récidive 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 la fluoxétine plutôt que le placebo.

14.2 Études de biodisponibilité comparatives

Une étude avec permutation, à dose unique et à répartition aléatoire, comportant deux séquences, deux traitements et deux périodes, a été menée en insu auprès de volontaires de sexe masculin, adultes en bonne santé et à jeun, dans le but de comparer la biodisponibilité des capsules d'IPG-FLUOXETINE (chlorhydrate de fluoxétine) à 20 mg (Marcan Pharmaceuticals Inc.) à celle des capsules de Prozac® (chlorhydrate de fluoxétine) à 20 mg (Eli Lilly Canada Inc., Canada). Un résumé des paramètres pharmacocinétiques de 32 volontaires participant à l'étude biodisponibilité comparative est présenté ci-dessous :

RÉSUMÉ DE DONNÉES BIODISPONIBILITÉ COMPARATIVE

FLUOXÉTINE **(1x Capsule à 20 mg)** À partir des données mesurées Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	Test[1]	Référence[2]	% Ratio de Moyenne géométrique	90% Intervalle de confiance
ASC_{0-72h} (ng.h/mL)	442.61 456.20 (25.71%)	446.37 461.81 (27.48%)	99.2	94.6 - 104
C_{max} (ng/mL)	12.61 12.81 (17.35%)	12.86 13.17 (22.37%)	98.1~~99.5~~	92.5 - 103.9
T_{max}[3] (h)	6.00 (3.00 - 16.00)	6.00 (4.00 - 16.00)		

[1] Capsules IPG-FLUOXETINE à 20 mg, fabriquées par (Marcan Pharmaceuticals Inc.)

[2] Capsules Prozac® (chlorhydrate de fluoxétine) à 20 mg (Fabricant : Eli Lilly Canada Inc.), achetées au Canada

[3] Représenté par la médian~~ce~~ (fourchette) seulement

Remarque : En raison de la longue demi-vie d'élimination rapportée de la fluoxétine, la constante de vitesse d'élimination, K_{el}, n'a pu être estimé de manière fiable au cours de cette étude et, par conséquent, les paramètres découlant de K_{el}, comme le $T_{1/2}$ et l'ASC_I ne sont pas présentés dans le tableau sommaire.

15 MICROBIOLOGIE

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit pharmaceutique.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicologie générale :

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

Études de toxicité subchronique

Des souris ont reçu, dans leur alimentation, environ 2, 7 ou 31 mg/kg/jour de fluoxétine pendant 3 mois. Des effets significatifs ont été principalement observés avec la posologie la plus élevée, notamment une mortalité de 15 %, une hyperactivité persistante, un ralentissement du gain pondéral, des augmentations légères et réversibles de la phosphatase alcaline et de l'alanine-transaminase (ALT), une baisse du poids des testicules, du cœur et de la rate, une hypospermatogenèse et une phospholipidose pulmonaire réversible.

L'histiocytose pulmonaire (phospholipidose) a été la principale réaction pathologique chez les rats recevant, par l'entremise de leur alimentation, des posologies moyennes d'environ 9, 25 ou 74 mg/kg/jour pendant 3 mois. Tous les animaux recevant environ 74 mg/kg/jour étaient décédés après 8 semaines de traitement. Une baisse de la prise alimentaire, une perte pondérale et une hyperirritabilité ont été observées avec les posologies d'environ 25 et 74 mg/kg/jour.

Des chiens ont survécu à des posologies s'élevant jusqu'à 20 mg/kg/jour pendant 3 mois avec une anorexie marquée comme principal effet associé au traitement. Une accumulation significative de fluoxétine et de norfluoxétine a été observée dans le plasma et les tissus. Une mydriase et des tremblements ont été observés pendant le premier mois de traitement.

Des singes qui ont reçu 10 ou 25 mg/kg/jour p.o. pendant 2 semaines ont présenté une anorexie et une perte pondérale. Un singe recevant 25 mg/kg/jour a présenté des convulsions cloniques après 6 doses. Une accumulation de fluoxétine et de norfluoxétine a été observée après des doses multiples, ainsi qu'une baisse du nombre d'érythrocytes et de leucocytes.

Études de toxicité chronique

On a administré la fluoxétine à des rats (25/sexe/dose), dans leur alimentation, à raison d'environ 0,5, 2,3 et 10,7 mg/kg/jour pendant 1 an. Les signes physiques de toxicité, observés uniquement chez les femelles recevant une dose élevée, regroupaient une anorexie, une chromodacryorrhée et un comportement inhabituel observé pour la première fois au cours du huitième mois de traitement, les animaux se déplaçant sur les orteils avec les pieds en extension et le dos arqué, après manipulation.

Des signes de phospholipidose ont été observés dans les poumons, le foie et les corticosurrénales chez 24 des 40 animaux recevant la dose élevée et chez un rat recevant la dose intermédiaire. La phospholipidose était réversible 2 mois après l'arrêt du traitement. Des dépôts adipeux, minimaux à légers, dans le foie ont été observés avec les doses intermédiaire et élevée. Une hyperplasie réversible et minimale des cellules réticulo-endothéliales a été observée dans les ganglions

lymphatiques des animaux recevant la dose élevée.

Des chiens (5/sexe/dose) ont reçu des doses quotidiennes orales de fluoxétine à raison de 1, 4,5 ou 20 mg/kg (réduites à 10 mg/kg après 6 mois, suivant le décès de 3 femelles) pendant 1 an. Les effets toxiques observés dans cette étude ont été similaires aux effets observés dans l'étude de toxicité subchronique, mais incluaient également la phospholipidose dans les poumons, le foie, les surrénales, la couche plexiforme interne de la rétine, les ganglions lymphatiques, la rate et les leucocytes périphériques chez les animaux recevant la dose élevée de façon prolongée. Ces animaux ont également présenté une bradycardie modérée et une baisse modérée du poids des surrénales.

Chez quelques chiens recevant la dose la plus faible, 1,0 mg/kg/jour, on a également observé la phospholipidose, mais uniquement dans les poumons et les leucocytes. Aucun effet cardiovasculaire n'a été observé, à part une légère baisse de la fréquence cardiaque basale. Tous les effets associés au traitement ont disparu pendant la période de récupération chez les animaux qui ont survécu.

Discussion sur la phospholipidose : Une phospholipidose généralisée a été associée à l'administration de durée moyenne ou prolongée de fluoxétine à des souris, des rats et des chiens. Cet effet a été associé à l'accumulation de norfluoxétine et, à un degré moindre, de fluoxétine, dans les tissus atteints. La phospholipidose généralisée n'a pas été associée à des effets indésirables et s'est révélée être réversible après l'administration prolongée de fluoxétine pendant 1 an chez des rats et des chiens.

Cet effet a été démontré chez des animaux avec un certain nombre d'autres agents cationiques amphiphiles d'utilité clinique, y compris les antidépresseurs comme l'imipramine, la clomipramine, l'iprindole et d'autres médicaments comme la chlorphentermine, la fenfluramine, la clozapine, la chloroquine, la mépacocine, la chlorcyclizine, le tamoxifène, l'amiodarone, le 4,4'diéthylaminoéthoxyhexestrol et la perhéxiline. On n'a pas déterminé la signification clinique de ces résultats pour l'homme. On prévoit qu'en pratique clinique, les propriétés de la fluoxétine associées à la phospholipidose n'entraîneront pas d'effets indésirables.

Génotoxicité :

La mutagénicité de la fluoxétine et de son métabolite, la norfluoxétine, a été évaluée dans une série de tests in vitro et in vivo, notamment le test Ames, le test Ames modifié, le test de réparation de l'ADN dans les hépatocytes du rat, le test d'échange des chromatides-sœurs dans les analyses de la moelle osseuse de hamsters chinois et l'analyse du lymphome chez la souris. La fluoxétine et la norfluoxétine ont donné des résultats négatifs dans les 5 tests.

Cancérogénicité :

Des rats ont reçu la fluoxétine pendant 2 ans, dans leur alimentation, à raison d'une dose moyenne pondérée d'environ 0,45, 2 et 9 mg/kg/jour. Des observations liées à l'âge comme la chromodacryorrhée, l'alopécie et un toilettage médiocre étaient plus fréquentes avec la dose élevée, tout particulièrement chez les femelles. Le gain pondéral et la consommation alimentaire ont été réduits avec la dose élevée et un comportement lié à la manipulation de l'animal, avec dos arqué et déplacement sur les orteils, a été observé essentiellement chez les femelles de ce groupe.

Une augmentation des taux de fluoxétine et de norfluoxétine dans les tissus a été observée à toutes les posologies, et la phospholipidose a été observée surtout à la dose élevée. On n'a pas observé d'augmentation significative de l'incidence de tumeurs ni de mortalité.

On a administré à des souris, par l'entremise de leur alimentation, des doses de fluoxétine représentant environ 1,2, 4,8 et 12,1 mg/kg/jour. Ces niveaux étaient basés sur les résultats de l'étude de toxicité subchronique de 3 mois. Un résultat inattendu a été une mortalité élevée parmi les femelles recevant la dose élevée dès le début de l'étude de 2 ans, ce qui a entraîné la réduction de la dose après 30 jours. On a noté une baisse du taux de survie des femelles recevant la dose élevée après 2 ans. Aucun effet toxique important n'a été observé chez les souris, autre qu'une augmentation modérée de l'ALT chez les mâles recevant la dose élevée et de légers changements dans les poids des divers organes. Une dégénérescence hépatocellulaire, des dépôts adipeux dans le foie et une dégénérescence hépatocellulaire centrilobulaire ont été observés à l'examen microscopique chez les animaux recevant les doses intermédiaire et élevée. Rien n'indiquait une accumulation de phospholipides dans les poumons et aucun effet oncogène n'a été observé.

Une deuxième étude de 2 ans a été réalisée chez des souris à des doses similaires et a donné des résultats similaires. La survie à 2 ans était réduite chez les femelles recevant la dose élevée. Les convulsions cloniques associées à la manipulation de l'animal se sont produites à toutes les doses chez les mâles et aux doses élevées, accompagnées d'une légère augmentation du poids du foie, chez les femelles. Des changements adipeux minimaux à modérés dans le foie et une cytomégalie hépatocellulaire ont été observés chez les souris recevant les doses intermédiaire et élevée. On a également noté une augmentation proportionnelle à la dose des concentrations de fluoxétine et de norfluoxétine dans le tissu pulmonaire. Rien n'indiquait une accumulation de phospholipides dans les poumons et aucune réponse oncogène n'a été observée.

Toxicologie pour la reproduction et le développement :

Études sur la reproduction et l'altération de la fertilité

Des rates Wistar (30/dose) ont reçu des doses orales quotidiennes de 2, 5 ou 12,5 mg/kg de

2 semaines avant l'accouplement jusqu'à la fin de la gestation ou de la période d'allaitement. Dans une deuxième étude, des rats mâles Wistar (40/dose) ont reçu des doses approximatives de 1,5, 3,9 ou 9,7 mg/kg/jour pendant 10 semaines avant l'accouplement et pendant la période de reproduction. Ces mâles traités ont été accouplés avec des rates Wistar (40/dose) recevant les mêmes doses pendant 3 semaines avant l'accouplement et jusqu'à la fin de la période d'allaitement. Dans les 2 études, on a signalé une baisse du taux de survie des petits à la dose élevée. Aucun effet tératogène ou effet indésirable sur la fertilité ou le développement postnatal n'a été associé à l'administration de fluoxétine.

Une altération de la fertilité n'a pas été observée chez les animaux adultes recevant des doses allant jusqu'à 12,5 mg/kg/jour (environ 1,5 fois la dose maximale recommandée chez l'humain en mg/m^2).

Dans le cadre d'une étude de toxicologie juvénile, des rats CD (30/sexe/groupe) ont reçu du chlorhydrate de fluoxétine par voie orale à raison de 0, 3, 10 ou 30 mg/kg/jour du 21^e au 91^e jour après la naissance et leur état clinique a été surveillé. Dix rats/sexe/groupe ont été autopsiés 91 jours après la naissance pour la détermination de changements concernant la chimie clinique,

l'hématologie, la longueur du fémur, le poids des organes et l'histopathologie. Après une période de récupération d'à peu près 11 semaines, le sperme a été évalué dans tous les groupes, et les testicules et les épididymes des rats ayant reçu 30 mg/kg/jour ont été examinés au microscope.

Par comparaison avec les concentrations plasmatiques constatées habituellement chez des enfants, les taux plasmatiques de fluoxétine et de norfluoxétine étaient multipliés par 5 à 8 et 18 à 20 respectivement chez les rats recevant 30 mg/kg/jour, ainsi que par 2 et 8 respectivement chez ceux recevant 10 mg/kg/jour.

L'administration de 30 mg/kg/jour de chlorhydrate de fluoxétine du 21^{e} au 90^{e} jour après la naissance a donné lieu à une réduction substantielle du gain de poids corporel accompagnée d'une dégénérescence et d'une nécrose de tubes séminifères des testicules, d'une vacuolisation de l'épithélium épididymaire, d'un granulome spermatique épididymaire de même que d'une immaturité et d'une inactivité de l'appareil reproducteur chez les femelles.

Après une période de récupération d'à peu près 11 semaines, les rats mâles ayant reçu 30 mg/kg/jour présentaient une dégénérescence testiculaire, des microgranulomes spermatiques tubulaires séminifères, un changement cribriforme de l'épithélium épididymaire, une vacuolisation de l'épithélium épididymaire et des granulomes spermatiques épididymaires. Tous les rats ayant un changement cribriforme présentaient une dégénérescence testiculaire, et une comparaison avec les rats en période de traitement a révélé que la dégénérescence testiculaire était irréversible. En revanche, une comparaison du degré et de l'étendue de la vacuolisation épididymaire chez les rats en période de traitement a indiqué que la vacuolisation était réversible.

Seuls les rats recevant 30 mg/kg présentaient une réduction approximative de 30 % du nombre de spermatozoïdes, sans changement de forme ni de motilité. Une réduction de la fertilité a été observée dans ce groupe. Un retard de maturation sexuelle a été constaté chez les mâles recevant 10 mg/kg/jour et chez les mâles et les femelles recevant 30 mg/kg/jour. L'importance de ces constatations pour l'humain est inconnue.

Études de tératologie

Des rates Fisher 344 vierges (25/dose) ont été croisées avec des mâles témoins non traités et ont reçu (par gavage) des doses orales quotidiennes de 2, 5 ou 12,5 mg/kg/jour de fluoxétine du 6^{e} au 15e jour de gestation; les animaux ont été évalués au 20^{e} jour de gestation. On a observé un déficit pondéral et une diminution de la prise alimentaire à la dose de 12,5 mg/kg/jour. La fluoxétine n'a pas eu d'effet tératogène et n'a pas modifié les paramètres de la reproduction.

On a procédé à l'insémination artificielle de lapines Dutch Belted vierges (15/dose) avec le sperme de lapins témoins non traités. Puis on leur a administré (par gavage) des doses orales quotidiennes de 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. Des effets toxiques ont été confirmés par un déficit pondéral et une diminution de la prise alimentaire à toutes les doses et de façon proportionnelle à la dose. À la dose de 15 mg/kg/jour, 2 lapines sont décédées et 3 ont avorté.

Les résorptions de fœtus ont également été plus nombreuses dans ce groupe. Il n'y avait aucun signe d'effet tératogène.

Toxicité juvénile :

Dans une étude de toxicologie menée chez de jeunes rats CD, l'administration de 30 mg/kg de chlorhydrate de fluoxétine du 21e au 90e jour après la naissance a produit une augmentation des taux sériques de créatine-kinase (CK) et d'aspartate-aminotransférase (AST), qui était accompagnée sur le plan microscopique de dégénérescence, de nécrose et de régénérescence de muscles squelettiques. La longueur du fémur a augmenté dans une moindre mesure chez les rats recevant 30 mg/kg que chez les rats témoins. La dose de 30 mg/kg a été associée à une toxicité grave générale et dépassait une dose maximale tolérée. D'autres constatations sont présentées plus loin, dans la section « Études sur la reproduction et l'altération de la fertilité ».

On a signalé que la fluoxétine avait un effet particulier sur l'ostéoformation chez des souris recevant de la fluoxétine pendant la période juvénile. Après un traitement de 4 semaines par la fluoxétine (5 ou 20 mg/kg, ip) entamé à l'âge de 4 semaines, on a observé une baisse de l'ostéoformation, entraînant une baisse du contenu minéral osseux et de la densité minérale osseuse. Ces doses n'ont pas affecté la croissance globale (gain de poids et longueur fémorale). Les doses administrées aux souris juvéniles dans cet essai étaient d'environ 0,5 à 2 fois la dose maximale recommandée pour les enfants d'après la surface corporelle.

17 MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN

1. Pr PROZAC® Capsules de chlorhydrate de fluoxétine, 10 mg et 20 mg, numéro de contrôle 277882, ©Monographie de produit, Eli Lilly Canada Inc. le 12 janvier 2024.

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

[Pr]IPG-FLUOXETINE

Capsules de fluoxétine

Lisez ce qui suit attentivement avant de prendre **IPG-FLUOXETINE** et lors de chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Discutez de votre état de santé et de votre traitement avec votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet d'**IPG-FLUOXETINE**.

Mises en garde et précautions importantes

Apparition ou aggravation de problèmes émotionnels ou comportementaux :

- Au début de votre traitement avec IPG-FLUOXETINE ou quand votre dose est changée, vous pourriez vous sentir plus mal au lieu de vous sentir mieux. Il peut y avoir apparition ou aggravation de sentiments d'agitation, d'hostilité, d'anxiété ou d'impulsivité.
- Durant le traitement avec IPG-FLUOXETINE, il est important que vous et votre professionnel de la santé parliez régulièrement de la façon dont vous vous sentez. Votre professionnel de la santé doit vois suivre de près pour détecter tout signe indiquant l'apparition ou l'aggravation de problèmes émotionnels ou compotementaux pendant que vous prenez IPG-FLUOXETINE.
- Vous pourriez trouver utile de parler à un membre de votre famille ou à un ami proche si vous êtes déprimé. Demandez-lui de lire le présent dépliant. Vous pourriez lui demander de vous dire :
    - S'il croit que votre dépression s'aggrave;
    - S'il s'inquiète des changements qu'il observe dans votre comportement.
- Si votre dépression s'aggrave ou si votre comportement change, prévenez votre professionnel de la santé immédiatement. Ne cessez pas de prendre IPG-FLUOXETINE, car il faut un certain temps avant de ressentir les effets du médicament.

Automutilation ou suicide

- Les antidépresseurs, comme IPG-FLUOXETINE, peuvent augmenter le risque de pensées ou de comportements suicidaires.
- S'il vous arrive de prenser à vous faire du mal ou à vous ôter la vie, parlez-en à votre professionnel de la santé ou rendez-vous à l'hôpital immédiatement. En effet, une surveillance étroite par un professionnel de la santé s'impose en pareille situation.

Pourquoi IPG-FLUOXETINE est-il utilisé?

IPG-FLUOXETINE est utilisé pour soulager vos symptômes de :

- **Dépression** (tristesse, changement d'appétit ou de poids, difficulté à se concentrer ou à dormir, fatigue, maux de tête, douleurs inexpliquées);
- **Boulimie** (un trouble du comportement alimentaire; les personnes qui souffrent de ce trouble se forcent à vomir après avoir mangé);
- **Trouble obsessionnel-compulsif** (pensées, idées, sensations ou sentiments récurrents et non désirés; comportements répétitifs, ou pensées ou gestes non voulus).

Comment IPG-FLUOXETINE agit-il?

La fluoxétine fait partie d'un groupe de médicaments appelés inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS). On croit que IPG-FLUOXETINE agit en faisant augmenter les taux d'une substance appelée sérotonine dans le cerveau. Cela aide à soulager vos symptômes de dépression, de boulimie et/ou de trouble obsessionnel-compulsif.

Quels sont les ingrédients dans IPG-FLUOXETINE?

Ingrédient médicinal : chlorhydrate de fluoxétine

Ingrédients non médicinaux :

Les comprimés de 10 mg et de 20 mg d'IPG-FLUOXETINE contiennent : amidon de maïs prégélifié, bleu brillant, dioxyde de titane, gélatine, laurylsulfate de sodium, oxyde de fer jaune et oxyde de fer noir (contenu uniquement dans la teneur de 10 mg).

IPG-FLUOXETINE est disponible sous les formes posologiques suivantes :

Capsules à 10 mg et à 20 mg

Ne prenez pas IPG-FLUOXETINE si :

- vous êtes allergique au chlorhydrate de fluoxétine ou à l'un des ingrédients non médicinaux d'IPG-FLUOXETINE (voir Quels sont les ingrédients dans IPG-FLUOXETINE);
- vous prenez ou avez récemment pris de la thioridazine;
- vous prenez ou avez récemment pris un antidépresseur inhibiteur de la monoamine-oxydase, comme le sulfate de phénelzine, le moclobémide ou le linézolide. En cas de doute, consultez votre professionnel de la santé.

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre IPG-FLUOXETINE, afin de réduire la possibilité d'effets indésirables et pour assurer la bonne utilisation du médicament. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment :

- si vous souffrez d’anorexie;
- si vous présentez un trouble bipolaire;
- 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 souffrez ou avez des antécédents de saignements ou si on vous a indiqué que votre numération plaquettaire est faible;
- si vous souffrez ou avez des antécédents de troubles du foie ou des reins;
- si vous souffrez ou avez des antécédents de convulsions;
- si vous avez le diabète;
- 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;
- si vous êtes enceinte, si vous songez à le devenir ou si vous allaitez;
- si vous consommez de l’alcool ou des drogues illicites.

Autres mises en garde à connaître :

NE CESSEZ PAS de prendre IPG-FLUOXETINE sans d’abord en parler à votre professionnel de la santé, car vous pourriez présenter des effets indésirables comme des maux de tête, de l’insomnie, des engourdissements, des picotements, une sensation de brûlure, ou des fourmillements, de la nervosité, de l’anxiété, des nausées, de la transpiration, des étourdissements, de l’énervement et de la faiblesse.

Grossesse : Ne prenez IPG-FLUOXETINE pendant la grossesse que si vous avez d’abord discuté des risques avec votre médecin et que vous avez décidé que vous devez prendre le médicament. Si vous prenez IPG-FLUOXETINE vers la fin de votre grossesse, vous pourriez être plus susceptible de présenter d’importants saignements vaginaux peu après l’accouchement. Si vous devenez enceinte pendant que vous prenez IPG-FLUOXETINE, informez-en votre médecin **immédiatement**.

Effets sur les nouveau-nés : Dans certains cas, des enfants dont la mère a été traitée par IPG-FLUOXETINE durant la grossesse peuvent devoir être hospitalisés et avoir besoin d'une assistance respiratoire et de l'alimentation par sonde. Préparez-vous à demander des soins médicaux pour votre nouveau-né s'il présente :

- une difficulté à respirer ou à se nourrir;
- des raideurs musculaires ou un manque de tonus musculaire (comme une poupée de chiffon);
- des convulsions (crises);
- de l'agitation;
- des pleurs continuels.

Si vous prenez IPG-FLUOXETINE :

- Au début de la grossesse, il se pourrait que votre nouveau-né présente un risque légèrement plus élevé de souffrir d'une anomalie cardiaque.
- Vers la fin de la grossesse, votre nouveau-né pourrait être susceptible de présenter une affection pulmonaire grave appelée « hypertension artérielle pulmonaire persistante du nouveau-né », qui cause des problèmes respiratoires.

Effets sur la fonction sexuelle : La prise de médicaments comme IPG-FLUOXETINE pourrait causer des symptômes de dysfonction sexuelle. Dans certains cas, ces symptômes ont persisté après l'arrêt du traitement par IPG-FLUOXETINE. Parlez à votre professionnel de la santé si vous éprouvez des symptômes tels qu'une diminution du désir, de la performance ou de la satisfaction sexuelle.

Chutes : IPG-FLUOXETINE peut causer de la somnolence ou des étourdissements et perturber votre équilibre. Vous êtes donc plus susceptible de faire des chutes et de vous infliger des fractures ou d'autres blessures, en particulier si :

- vous prenez des sédatifs;
- vous consommez de l'alcool;
- vous êtes âgé;
- vous avez une affection qui entraîne de la faiblesse ou une fragilité.

Toxicité sérotoninergique (aussi appelée syndrome sérotoninergique) ou syndrome malin des neuroleptiques : IPG-FLUOXETINE peut entraîner l'apparition d'une toxicité sérotoninergique ou d'un syndrome malin des neuroleptiques, qui sont des affections rares, mais potentiellement mortelles. Ces affections peuvent entraîner d'importants changements dans le fonctionnement de votre cerveau, de vos muscles et de votre appareil disgestif. Vous pouvez présenter une toxicité sérotoninergique ou un syndrome malin des neuroleptiques si vous prenez IPG-FLUOXETINE avec certains médicaments utilisés pour traiter la dépression, la migraine ou d'autres problèmes de santé mentale comme la schizophrénie.

- fèvre, transpiration, frissons, diarrhée, nausées, vomissements;
- tremblements, secousses, contractions ou raideurs musculaires, changements dans les réflexes, perte de coordination;
- accélération du rythme cardiaque, fluctuations de la tension artérielle;
- confusion, agitation, instabilité psychomotrice, hallucinations, changements d'humeur, inconscience et coma.

Conduite et utilisation de machines : IPG-FLUOXETINE peut causer de la somnolence. Après avoir pris IPG-FLUOXETINE, attendez de voir comment vous vous sentez avant de prendre le volant ou d'utiliser des machines.

IPG-FLUOXETINE peut causer de graves effets secondaires, dont :

- Un glaucome à angle fermé (douleur oculaire soudaine)
- Des problèmes de rythme cardiaque

Consultez le tableau **Effets secondaires graves et mesures à prendre** ci-dessous pour de plus amples renseignements sur ces effets et sur d'autres effets secondaires graves.

Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits de médecine alternative.

Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec IPG-FLUOXETINE:

Interactions médicamenteuses graves
Ne prenez pas IPG-FLUOXETINE si vous prenez ou avez récemment pris : • un inhibiteur de la monoamine-oxydase (p. ex., phénelzine, tranylcypromine, moclobémide, sélégiline, linézolide, bleu de méthylène) • de la thioridazine

- médicaments qui modifient les battements cardiaques, comme la quinidine, la procaïnamide, la disopyramide, l'amiodarone, le sotalol, l'ibutilide, le dronédarone, la flécaïnide et la propafénone;
- médicaments utilisés pour traiter la psychose (antipsychotiques), comme la chlorpromazine, la pimozide, l'halopéridol, le dropéridol, la ziprasidone et la clozapine;

- médicaments utilisés pour traiter la dépression, comme le citalopram, la venlafaxine, l'amitriptyline, l'imipramine, la maprotiline et la désipramine;
- opioïdes et médicaments antidouleur, comme la méthadone, le tramadol, le fentanyl, le tapentadol, la mépéridine et la pentazocine;
- médicaments utilisés pour traiter les infections bactériennes, comme l'érythromycine, la clarithromycine, la télithromycine, le tacrolimus, la moxifloxacine, la lévofloxacine et la ciprofloxacine;
- médicaments utilisés pour traiter les infections fongiques, comme le kétoconazole, le fluconazole et le voriconazole;
- médicaments utilisés pour traiter la malaria, comme la quinine et la chloroquine;
- médicaments contre les nausées et les vomissements, comme la dompéridone, le dolasétron et l'ondansétron;
- médicaments utilisés pour traiter le cancer, comme le vandétanib, le sunitinib, le nilotinib, le lapatinib, le vorinostat et le tamoxifène;
- médicaments utilisés pour traiter l'asthme, comme le salmétérol et le formotérol;
- médicaments qui modifient les taux d'électrolytes, comme les diurétiques (médicaments qui éliminent l'eau), les laxatifs et les lavements, l'amphotéricine B et les corticostéroïdes à doses élevées (médicaments qui réduisent l'inflammation);
- médicaments susceptibles de modifier la coagulation du sang, comme la warfarine, l'acide acétylsalicylique (Aspirin) et les anti-inflammatoires non stéroïdiens;
- lithium, un médicament utilisé pour traiter le trouble bipolaire;
- benzodiazépines, comme le diazépam et l'alprazolam;
- médicaments utilisés pour traiter les crises d'épilepsie, comme la carbamazépine et la phénytoïne;
- médicaments contre la toux, comme le dextrométhorphane;
- tryptophane, un médicament utilisé pour traiter l'anxiété ou pour favoriser le sommeil;
- sumatriptan, un médicament utilisé pour traiter les migraines;
- plantes médicinales, comme le millepertuis;
- alcool.

Comment prendre IPG-FLUOXETINE:

- Il est très important que vous preniez IPG-FLUOXETINE exactement comme votre médecin vous l'a indiqué;
- On peut prendre IPG-FLUOXETINE avec des aliments ou non;

- Vous devez avaler les capsules entières, sans les mâcher, ni les ouvrir;
- Continuez à prendre votre médicament même si vous ne sentez pas d'amélioration, car plusieurs semaines peuvent s'écouler avant qu'il commence à agir;
- Continuez à prendre IPG-FLUOXETINE jusqu'à ce que votre médecin vous dise d'arrêter.

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 :

Dépression

Dose initiale habituelle : 20 mg par jour, le matin. Dose maximale : 60 mg par jour.

Boulimie

60 mg par jour.

Trouble obsessionnel-compulsif

De 20 mg à 60 mg par jour.

Surdosage :

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop d'IPG-FLUOXETINE, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée :

Si vous oubliez une dose d'IPG-FLUOXETINE, prenez-la dès que vous vous rendez compte de votre oubli. S'il est presque l'heure de prendre la dose suivante, omettez la dose oubliée et prenez la dose suivante à l'heure prévue. N'essayez pas de compenser une dose oubliée en doublant votre dose la fois suivante.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à IPG-FLUOXETINE?

Voici certains des effets secondaires possibles que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez IPG-FLUOXETINE. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

- nausées
- étourdissements
- maux de tête
- anxiété
- nervosité
- somnolence
- insomnie (difficulté à s'endormir ou à rester endormi)

- fatigue
- faiblesse
- tremblements
- vertiges
- diarrhée
- maux d'estomac
- indigestion
- bouche sèche
- perte d'appétit
- transpiration excessive
- éruption cutanée ou démangeaisons de la peau
- faible libido
- prise ou perte de poids

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	**Consultez votre professionnel de la santé**		**Cessez de prendre le médicament et obtenez de l'aide médicale immédiatement**
	Seulement si l'effet est grave	**Dans tous les cas**	
COURANT			
Réaction allergique : difficulté à avaler ou à respirer, respiration sifflante, mal de cœur et vomissements, urticaire ou éruptions cutanées, enflure du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge			✓
Réactions allergiques (éruptions cutanées, urticaire seule)		✓	
Anorexie (trouble de l'alimentation) **:** poids corporel extrêmement faible, jeûne, obsession envers la nourriture, les calories et les diètes, exercice excessif		✓	
PEU COURANT			
Acathisie (type de trouble du mouvement) **:** sentiment d'agitation et incapacité de rester assis ou immobile		✓	
Hallucinations (voir ou entendre des choses qui n'existent pas réellement)		✓	
Manie : exaltation ou irritabilité, réduction du besoin de sommeil, hyperactivité des pensées		✓	
Crises convulsives : tremblements incontrôlables avec ou sans perte de conscience			✓

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	**Consultez votre professionnel de la santé**		**Cessez de prendre le médicament et obtenez de l'aide médicale immédiatement**
	Seulement si l'effet est grave	**Dans tous les cas**	
Rétention urinaire (incapacité d'uriner ou de vider la vessie) **:** douleur		✓	
RARE			
Glaucome à angle fermé (douleur oculaire soudaine) **:** augmentation de la pression dans les yeux, douleur à la tête et aux yeux, gonflement ou rougeur de l'œil ou autour de l'œil, vision floue ou trouble, perte soudaine de la vue			✓
Saignement gastro-intestinal (saignement dans l'estomac ou les intestins) **:** selles noires ou poisseuses, présence de sang dans les selles			✓
Problèmes de rythme cardiaque : étourdissements, palpitations (battements de cœur rapides, forts ou irréguliers), perte de conscience ou convulsions			✓
Hyponatrémie (faible taux de sodium dans le sang)**:** léthargie, confusion, contractions, douleurs, raideurs ou incoordination musculaires, convulsions, coma		✓	
Trouble hépatique : jaunissement de la peau ou des yeux, urines foncées et selles pâles, douleurs abdominales, nausées, vomissements, perte d'appétit		✓	
Mouvements incontrôlables du corps et du visage		✓	
TRÈS RARE			
Syndrome sérotoninergique : agitation, hallucinations, confusion ou autres changements de l'état mental; problèmes de coordination, spasmes musculaires incontrôlés ou contractions musculaires (réflexes hyperactifs); instabilité psychomotrice, frissons,			✓

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	**Consultez votre professionnel de la santé**		**Cessez de prendre le médicament et obtenez de l'aide médicale immédiatement**
	Seulement si l'effet est grave	**Dans tous les cas**	
battements cardiaques rapides ou accélérés, tension artérielle élevée ou basse, transpiration ou fièvre, nausées, vomissements ou diarrhée, raideurs musculaires, tremblements, perte de contrôle des muscles			
INCONNU			
Augmentation du taux de l'hormone prolactine : Chez les femmes : sensibilité des seins, écoulement de lait des seins, absence de règles ou autres problèmes liés au cycle menstruel. Chez les hommes : diminution de la pilosité du corps et du visage, gonflement des seins, difficulté à avoir ou à maintenir une érection ou autres troubles sexuels		✓	
Apparition ou aggravation de problèmes émotionnels ou de comportement		✓	
Thrombopénie (faible nombre de plaquettes) **:** ecchymoses ou saignements de plus longue durée, comparativement à la normale, lorsque vous vous blessez, fatigue et faiblesse		✓	

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit à Santé Canada en

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courriel, ou par télécopieur;

ou

- Téléphonant sans frais 1-866-234-2345.

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

Entreposage :

Conservez IPG-FLUOXETINE dans son contenant d'origine, à la température ambiante (15 °C à 30 °C), dans un endroit sec et à l'abri de la lumière du soleil.

- N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'étiquette du contenant.
- Retournez ce qui reste du médicament à votre pharmacien si la date de péremption des capsules est échue ou si votre médecin vous demande d'arrêter de prendre IPG-FLUOXETINE.

Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

Pour en savoir davantage au sujet d'IPG-FLUOXETINE :

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
  Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements sur le médicament pour le patient. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html), le site Web du fabricant www.marcanpharma.com, ou peut être obtenu en téléphonant au 1-855- 627-2261.

Le présent dépliant a été rédigé par Marcan Pharmaceuticals Inc.

Dernière révision: 20 août 2024