

Fluoxetine

MONOGRAPHIE DE PRODUIT INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

Pr ODAN-FLUOXETINE
Solution orale de fluoxétine
Solution, 20 mg/5 mL fluoxétine (sous forme de chlorhydrate de fluoxétine), orale
USP

Antidépresseur/Antiobsessionnel/Antiboulimique

Les Laboratoires Odan Ltée.
325 Av Stillview,
Pointe-Claire, Québec
H9R 2Y6
Canada

Date d'approbation initiale :
23 novembre 2016

Date de révision :
28 juillet 2025

Numéro de contrôle de la présentation : 295348

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

7 Mises en garde et précautions, Neurologique	2025-04
7 Mises en garde et précautions, Santé reproductive : potentiel des femmes et des hommes.	2025-04
7 Mises en garde et précautions, 7.1.1 Femmes enceintes	[suppression] 2025-02

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	4
1 INDICATIONS	4
1.1 Enfants.....	4
1.2 Personnes âgées.....	4
2 CONTRE-INDICATIONS	5
3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »	6
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	6
4.1 Considérations posologiques.....	6
4.2 Dose recommandée et modification posologique	6
4.4 Administration.....	8
4.5 Dose oubliée.....	8
5 SURDOSAGE	8
6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE	11
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	24
8.1 Aperçu des effets indésirables	24
8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques.....	25

8.2.1	Effets indésirables observés au cours des essais	31
8.3	Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques.....	31
8.4	Résultats de laboratoire anormaux : hématologiques, chimie clinique et autres données quantitatives	34
8.5	Effets indésirables observés après la mise en marché	34
9	INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	35
9.1	Interactions médicamenteuses graves.....	35
9.2	Aperçu des interactions médicamenteuses	35
9.3	Interactions médicament-comportement.....	36
9.4	Interactions médicament-médicament.....	36
9.5	Interactions médicament-aliment.....	41
9.6	Interactions médicament-plante médicinale	41
9.7	Interactions médicament-tests de laboratoire	41
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE	41
10.1	Mode d'action	41
10.2	Pharmacodynamie.....	41
10.3	Pharmacocinétique.....	42
11	ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT.....	44
12	INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	44
PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUE		45
13	INFORMATION PHARMACEUTIQUE.....	45
14	ESSAIS CLINIQUES.....	45
14.1	Essais cliniques par indication	45
15	MICROBIOLOGIE.....	47
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE.....	47
17	MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN.....	52
RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT		53

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

ODAN-FLUOXETINE (fluoxétine) est indiqué chez les adultes atteints des troubles suivants :

- Dépression :
ODAN-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) :
ODAN-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 fluoxétine chez les patients hospitalisés n'a pas été suffisamment étudiée.

Usage prolongé d'ODAN-FLUOXETINE : L'efficacité de 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 ODAN-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, Psychiatrique, 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 : ODAN-FLUOXETINE est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité au produit, 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 une toxicité sérotoninergique. ODAN-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) 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 ODAN-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 ODAN-FLUOXETINE ou pendant un minimum de 5 semaines après l'arrêt du traitement par ODAN-FLUOXETINE, et ODAN-FLUOXETINE ne doit pas être administré dans les 2 semaines suivant l'arrêt du traitement par la thioridazine.

L'administration de thioridazine 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. ODAN-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 des 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 ODAN- FLUOXÉTINE 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 ODAN- FLUOXÉTINE et attendre au moins 5 semaines, peut-être plus longtemps, entre l'arrêt d'ODAN- FLUOXÉTINE 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 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 ODAN-FLUOXÉTINE 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 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 ODAN-FLUOXÉTINE pendant de longues périodes (voir la section [14.1 « Essais cliniques par indication »](#)).

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, on attendra suffisamment de temps avant d'augmenter graduellement la posologie d'ODAN-FLUOXÉTINE. 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'ODAN-FLUOXÉTINE 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 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 ODAN-FLUOXETINE durant le troisième trimestre de sa grossesse, le professionnel de la santé devrait soulever attentivement les risques potentiels et les bienfaits du traitement. Une diminution progressive de la dose d'ODAN-FLUOXETINE au troisième trimestre pourrait être envisagée par le professionnel de la santé.

- **Personnes âgées (≥ 60 ans)** : 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, Psychiatrique, 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

ODAN-FLUOXETINE peut être administré avec ou sans aliments.

4.5 Dose oubliée

Il faut avertir le patient que si une dose prévue d'ODAN-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 fluoxétine seul sont généralement bénins. Les symptômes du surdosage comprennent nausées, vomissements, crises convulsives et dysfonction cardiovasculaire allant des arythmies asymptomatiques (comprenant un rythme nodal et des arythmies ventriculaires) ou des modifications à l'ECG révélant une prolongation de l'intervalle QTc à l'arrêt cardiaque (comprenant de très rares cas de torsades de pointes), dysfonction pulmonaire et signes de perturbation du SNC allant de l'excitation au coma. On a signalé des décès attribués à un surdosage avec ODAN-FLUOXETINE seul (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 ODAN-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 fluoxétine, la diurèse forcée, la dialyse, l'hémo perfusion 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 ODAN-FLUOXETINE 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 hyper-irritabilité 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	Solution orale : 20 mg/5 mL	Acide benzoïque, glycérine, arôme de menthe naturel, eau purifiée et saccharose.

Présentation :

Solution orale ODAN-FLUOXETINE : Chaque 5 mL de liquide clair, incolore et dégageant une odeur de menthe renferme du chlorhydrate de fluoxétine équivalant à 20 mg de fluoxétine. Disponible en bouteilles rondes légèrement ambrées de 120 mL.

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 fluoxetine 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, Effets indésirables observés 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 ODAN-FLUOXETINE.

Utilisation d'ODAN-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'ODAN-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 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 ODAN-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 fluoxétine. ODAN-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 ODAN-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

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

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

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

Hypokaliémie

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

Comorbidité :

L'expérience clinique avec 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 ODAN-FLUOXETINE (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 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 d'ODAN-FLUOXETINE 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'ODAN-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 ODAN-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 ODAN-FLUOXETINE, 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 ODAN-FLUOXETINE, 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 d'ODAN-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 et états pathologiques particuliers »](#).

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 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'ODAN-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 ODAN-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 le sevrage. Les données préliminaires d'études d'observation établissent un lien entre les ISRS et les ISRN et une faible densité minérale osseuse chez les femmes et les hommes plus âgés. Jusqu'à ce qu'on dispose davantage de données à ce sujet, on ne peut exclure une incidence possible du traitement prolongé par des ISRS et des ISRN, dont ODAN-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 ODAN-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 appelée « 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 la fluoxétine, en particulier s'il est administré en concomitance avec des agents neuroleptiques/antipsychotiques. Les manifestations cliniques du syndrome malin des neuroleptiques recourent 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'ODAN-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 »](#)). ODAN-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 ODAN-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 ODAN-FLUOXETINE.

Ophtalmologique

Glaucome à angle fermé

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

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 au-dessus la section [7 « 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 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 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 par les ISRS ont été signalés.

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 fluoxétine chez les femmes enceintes. ODAN-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' ODAN-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 ODAN-FLUOXETINE est inférieur à 2 sur 100 comparativement à un risque prévu de 1 sur 100 dans la population générale pour de telles malformations. L'utilisation d'ODAN-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 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 surréflexivité, 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 celle de la toxicité 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 ODAN-FLUOXETINE durant le troisième trimestre de sa grossesse, le professionnel de la santé devrait soulever 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 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 20^e 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

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 ODAN-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 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, Psychiatrique, 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 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 particulière »](#)

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 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.

Effets indésirables qui ont entraîné l'abandon du traitement

Parmi les quelque 4 000 patients qui ont reçu 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%.

Effets indésirables observés 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 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 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 fluoxétine et ces effets.

L'expérience de post-commercialisation confirme également le profil des effets indésirables fréquemment signalés dans les essais cliniques avec 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 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)		TOC*		BOULIMIE*	
	Fluoxétine (n=1728)	Placebo (n=975)	Fluoxétine (n=335)	Placebo (n=336)	Fluoxétine (n=266)	Placebo (n=89)	Fluoxétine (n=450)	Placebo (n=267)
Système nerveux								
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	--	--	--	--

Fluoxétine

Pourcentage de patients signalant la manifestation								
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	3	4	--	--	10	7	8	3
Douleurs	--	--	7	9	--	--	--	--
Douleurs	--	--	6	6	--	--	--	--
Myalgie	--	--	3	5	--	--	--	--
Appareil respiratoire								
Rhinite	--	--	9	14	--	--	--	--
Pharyngite	3	3	--	--	11	9	10	5
Sinusite	1	4	3	7	5	2	6	4
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 fluoxétine; n = 410 cas de dépression dans le groupe placebo; n = 116 cas de trouble obsessionnel-compulsif dans le groupe sous fluoxétine; n = 43 cas de trouble obsessionnel-compulsif dans le groupe placebo; n = 14 cas de boulimie dans le groupe sous 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 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 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 fluoxétine et dont l'incidence était plus importante qu'avec le placebo au cours des essais cliniques contrôlés menés aux États-Unis et comparant ODAN-FLUOXETINE 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 fluoxétine à un placebo, pour toutes les indications

<i>Pourcentage de patients signalant la manifestation</i>		
Système organique/effet indésirable*	Dépression, TOC et boulimie combinés	
	fluoxétine (n = 2444)	Placebo (n = 1331)
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
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 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 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 fluoxétine dans les essais cliniques et après sa commercialisation, voir la section [8.5 « Effets indésirables observés après la mise en marché »](#).

Tableau 4 : Effets indésirables associés à l'abandon du traitement par la fluoxétine

Dépression, TOC et boulimie combinés (n = 1108)	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/tremblements¹, agitation, amnésie, confusion, labilité émotionnelle, fatigue², céphalée, trouble du sommeil³.

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 : fréquents : tremblements; peu fréquents : ataxie, buccolingual, myoclonie; rares : secousses.

² L'appellation « **fatigue** » de COSTART inclut les termes indépendants suivants : fréquents : asthénie, somnolence.

³ L'appellation « **trouble du sommeil** » de COSTART inclut les termes indépendants suivants : fréquents : insomnie; rares : rêves anormaux.

*Ajusté en fonction du sexe.

⁴ L'appellation « **dysfonction sexuelle** » de COSTART inclut les termes indépendants suivants : fréquents : impuissance, baisse de la libido; peu fréquents : anorgasmie, délai ou absence d'éjaculation.

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.

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, angiospasmus, 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 duodéal, 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-duodéal, 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.

* 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.

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

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 dronedarone)
- 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 dompéridone
- Les antagonistes des récepteurs 5-HT₃ (p. ex., le dolasétron, l'ondansétron)
- Les inhibiteurs de la tyrosine-kinase (p. ex., le vandétanib, le sunitinib, le nilotinib, le lapatinib)
- Les inhibiteurs de l'histone-désacétylase (p. ex., le vorinostat)
- Les agonistes des adrénorécepteurs bêta-2 (p. ex., le salmétérol, le formotérol).

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

Il ne s'agit pas là d'une liste exhaustive des médicaments qui peuvent interagir avec la fluoxétine (voir aussi les sections [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 (IMAO) : L'association d'ODAN-FLUOXÉTINE 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 une toxicité sérotoninergique ou un syndrome malin des neuroleptiques (voir les sections [2 « CONTRE-INDICATIONS »](#) et [7 « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Toxicité 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 Cmax 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 d'ODAN-FLUOXÉTINE, et 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 dextrométhorphan, 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).

ils ont reçu pendant 28 jours une dose unique quotidienne 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 1^{er} et au 28^e 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 28^e jour. Chez les patients ayant reçu la dose de 20 mg, l'augmentation correspondante de l'intervalle QTcF ajustée en fonction du placebo était de 4,841 msec (IC à 90 % : -4,009-13,69) [voir les sections [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. ODAN-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 déméthylé, semble être semblable à celle de la molécule mère. La norfluoxétine contribue à la longue durée d'action de 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 d'ODAN-FLUOXETINE ou d'emploi de médicaments qui interagissent avec fluoxétine et qui sont administrés peu de temps après la cessation d'ODAN-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

PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUE

13 INFORMATION PHARMACEUTIQUE

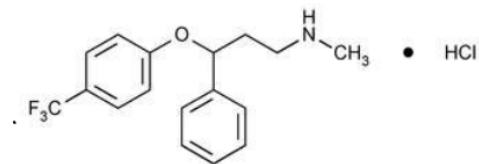
Substance pharmaceutique

Nom propre : chlorhydrate de fluoxétine

Nom chimique : 1. Benzenepropanamine, N-méthyl-γ-[4-(tri-fluorométhyl)phénoxy]-, hydrochloride, (+) -;
2. (+)-N-Méthyl-3-phényl-3-[(α,α,α-trifluoro-p-tolyl) -oxy] propylamine, hydrochloride

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

Formule de structure :



Propriétés physicochimiques : Poudre cristalline presque blanche, presque inodore; point de fusion : 155 à 160 °C. Soluble dans l'alcool et le méthanol, modérément soluble dans l'eau et le dichlorométhane et pratiquement insoluble dans l'éther

14 ESSAIS CLINIQUES

14.1 Essais cliniques par indication

Dépression

- L'efficacité de 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 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 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

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'alopecie 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

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

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

Pr **ODAN-FLUOXETINE**

Solution orale de fluoxétine

Lisez ce qui suit attentivement avant de prendre **ODAN-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'**ODAN-FLUOXETINE**.

Mises en garde et précautions importantes

Apparition ou aggravation de problèmes émotionnels ou comportementaux :

- Au début de votre traitement par ODAN-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 par ODAN-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 vous suivre de près pour détecter tout signe indiquant l'apparition ou l'aggravation de problèmes émotionnels ou comportementaux pendant que vous prenez ODAN-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 ODAN-FLUOXETINE, car il faut un certain temps avant de ressentir les effets du médicament.

Automutilation ou suicide

- Les antidépresseurs, comme ODAN-FLUOXETINE, peuvent augmenter le risque de pensées ou de comportements suicidaires.
- S'il vous arrive de penser 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 ODAN-FLUOXETINE est-il utilisé?

ODAN-FLUOXETINE est utilisé pour soulager vos symptômes de :

- souffrez ou avez des antécédents de troubles du foie ou des reins;
- souffrez ou avez des antécédents de convulsions;
- avez le diabète;
- 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;
- êtes enceinte, si vous songez à le devenir ou si vous allaitez;
- consommez de l'alcool ou des drogues illicites;
- avez une intolérance au lactose et au saccharose.

Autres mises en garde à connaître :

NE CESSEZ PAS de prendre ODAN-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, 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 ODAN-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 ODAN-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 ODAN-FLUOXETINE, informez-en votre médecin **immédiatement**.

Effets sur les nouveau-nés : Dans certains cas, des enfants dont la mère a été traitée par ODAN-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 ODAN-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 ODAN-FLUOXETINE pourrait causer des symptômes de dysfonction sexuelle. Dans certains cas, ces symptômes ont persisté après l'arrêt du traitement par ODAN-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 : ODAN-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** : ODAN-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 digestif. Vous pouvez présenter une toxicité sérotoninergique ou un syndrome malin des neuroleptiques si vous prenez ODAN-FLUOXETINE avec certains médicaments utilisés pour traiter la dépression, la migraine ou d'autres problèmes de santé mentale comme la schizophrénie. Les symptômes de toxicité sérotoninergique ou de syndrome malin des neuroleptiques comprennent :

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

ODAN-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 ODAN-FLUOXETINE :

Interactions médicamenteuses graves

Ne prenez pas ODAN-FLUOXÉTINE si vous prenez ou avez récemment pris :

- un inhibiteur de monoamine-oxydase (IMAO) [p. ex., phénelzine, tranylcypromine, moclobémide, sélégiline, linézolide, bleu de méthylène]; ou
 - de la thioridazine.
-
- médicaments qui modifient les battements cardiaques, comme la quinidine, la procainamide, 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 télichromycine, 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 (aspirine) 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 dextrométhorphan;
 - 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 ODAN-FLUOXÉTINE :

- Il est très important que vous preniez ODAN-FLUOXÉTINE exactement comme votre médecin vous l'a indiqué.

Fluoxetine

- On peut prendre ODAN-FLUOXETINE avec des aliments ou non.
- 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 ODAN-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'ODAN-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'ODAN-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 ODAN-FLUOXETINE?

Voici certains des effets secondaires possibles que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez ODAN-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

Fluoxetine

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		✓	
Toxicité sérotoninergique ou syndrome malin des neuroleptiques : réactions qui peuvent provoquer agitation ou instabilité psychomotrice, bouffées vasomotrices, contractions musculaires, mouvements involontaires des yeux, transpiration excessive, température corporelle élevée (> 38 °C), raideurs musculaires			✓
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 : anxiété, hostilité ou impulsivité		✓	
Automutilation ou suicide : penser à vous faire du mal ou à vous ôter la vie			✓
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 savoir comment faire une déclaration en ligne, par courriel, ou par télécopieur; ou
- Téléphonant sans frais au 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 tous les médicaments hors de la portée et de la vue des enfants.
- ODAN-FLUOXETINE doit être conservée à température ambiante (entre 15°C et 30 °C).
- La date de péremption du médicament est imprimée sur l'étiquette de l'emballage.
- Ne pas utiliser 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 est dépassée ou si votre médecin vous demande d'arrêter de prendre ODAN-FLUOXETINE.

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

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Vous pouvez obtenir la monographie de produit complète préparée à l'intention des professionnels de la santé (qui contient les renseignements sur le médicament destinés aux patients), en visitant le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>) ou en téléphonant au 1-888-666-6326.

Le présent dépliant a été rédigé par : Les laboratoires Odan Ltée, Pointe-Claire, QC, H9R 2Y6.

Dernière révision : 28 juillet 2025.