ANSM - Mis à jour le : 27/09/2022

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

FLUOXETINE VIATRIS 20 mg, gélule

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Fluoxétine (sous forme de chlorhydrate de fluoxétine) ..... 20 mg

Pour chaque gélule.

Excipient à effet notoire : chaque gélule contient 139,64 mg de lactose.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gélule.

Gélule avec un corps opaque vert clair et une coiffe opaque violette, imprimée « FL20 » sur le corps et « ? » sur la coiffe à l'encre noire.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Adultes:

- Épisodes dépressifs majeurs (c'est-à-dire caractérisés).
- Troubles obsessionnels compulsifs.
- Boulimie: en complément d'une psychothérapie, indiqué dans la diminution de la fréquence des crises de boulimie et des vomissements ou prises de laxatifs.

Enfants âgés de 8 ans et plus et adolescents:

Épisode dépressif majeur (c'est-à-dire caractérisé) modéré à sévère, en cas de non réponse à l'issue de 4 à 6 séances de prise en charge psychothérapeutique. Le traitement antidépresseur ne devrait être proposé pour un enfant ou un adolescent souffrant de dépression modérée à sévère qu'en association à une prise en charge psychothérapeutique concomitante.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

Épisodes dépressifs majeurs

Adultes et sujets âgés

La posologie recommandée est de 20 mg/ jour. Elle sera revue et adaptée si nécessaire au cours des 3 à 4 premières semaines de traitement et par la suite, si cela est cliniquement justifié. Bien que le risque d'effets indésirables augmente avec la dose, la posologie peut être augmentée progressivement jusqu'à un maximum de 60 mg par jour chez certains patients présentant une réponse insuffisante à la posologie de 20 mg par jour (voir rubrique 5.1).

Les adaptations posologiques seront faites avec prudence et au cas par cas afin de maintenir les patients à la dose minimale efficace.

Les patients présentant une dépression doivent être traités pendant une durée suffisante d'au moins 6 mois afin d'assurer la disparition de leurs symptômes.

Troubles obsessionnels compulsifs

Adultes et sujets âgés

La posologie initiale recommandée est de 20 mg/jour. Bien qu'il existe un risque accru d'effets indésirables à des doses supérieures, une augmentation progressive de posologie jusqu'à un maximum de 60 mg/jour peut être envisagée chez certains patients en cas de réponse insuffisante après deux semaines de traitement à la posologie de 20 mg/ jour.

En l'absence d'amélioration dans les 10 semaines, le traitement par fluoxétine devra être reconsidéré. Si la réponse thérapeutique est favorable, le traitement pourra être poursuivi à une posologie adaptée individuellement.

Bien qu'aucune étude n'ait établi quelle devait être la durée de traitement par fluoxétine, et comme les troubles obsessionnels compulsifs constituent une pathologie chronique, il est raisonnable de poursuivre le traitement au-delà de 10 semaines chez les patients qui y répondent.

L'ajustement de la posologie devra être fait avec précaution, au cas par cas, afin de maintenir le traitement à la posologie minimale efficace. La nécessité de poursuivre le traitement devra être évaluée périodiquement. Certains médecins préconisent une psychothérapie comportementale concomitante chez les patients ayant répondu favorablement au traitement médicamenteux.

L'efficacité à long terme (plus de 24 semaines) n'a pas été démontrée dans le traitement des troubles obsessionnels compulsifs.

Boulimie

Adultes et sujets âgés

Une posologie de 60 mg/jour est recommandée.

L'efficacité à long terme (plus de 3 mois) n'a pas été démontrée dans le traitement de la boulimie.

Toutes les indications

Adultes

La posologie recommandée peut être augmentée ou diminuée. Des posologies supérieures à 80 mg/jour n'ont pas été systématiquement évaluées.

À l'arrêt du traitement, les substances actives persistent dans l'organisme pendant plusieurs semaines. Cela doit être pris en compte lors de l'instauration ou de l'arrêt du traitement.

Population pédiatrique

Enfants âgés de 8 ans ou plus et adolescents – (Épisode dépressif majeur modéré à sévère)

Le traitement devra être instauré et surveillé sous le contrôle d'un médecin spécialiste. La dose initiale est de 10 mg/jour.

Les ajustements de posologie devront se faire avec précaution, au cas par cas, afin de maintenir le patient à la posologie minimale efficace.

Après une à deux semaines de traitement, la posologie peut être augmentée à 20 mg/jour. L'expérience au cours des essais cliniques à des doses supérieures à 20 mg/jour est très limitée. Peu de données sont disponibles pour des durées de traitement supérieures à 9 semaines.

Enfants de faible poids :

En raison de concentrations plasmatiques plus élevées chez les enfants de faible poids, l'effet thérapeutique pourrait être obtenu avec des doses plus faibles (voir rubrique 5.2).

Pour les enfants et les adolescents qui répondent au traitement, la nécessité de poursuivre le traitement au-delà de 6 mois devra être réévaluée. En l'absence de bénéfice clinique dans les 9 premières semaines, le traitement devra être reconsidéré.

Sujets âgés

La prudence s'impose en cas d'augmentation de la posologie; la posologie ne doit généralement pas excéder 40 mg/jour. La posologie maximale recommandée est de 60 mg/jour.

Insuffisance hépatique

Une posologie inférieure ou un espacement des prises (20 mg un jour sur deux, par exemple) devront être envisagés chez les patients présentant une insuffisance hépatique (voir rubrique 5.2), ou chez ceux recevant un traitement concomitant susceptible de provoquer une interaction avec la fluoxétine (voir rubrique 4.5).

Symptômes de sevrage observés à l'arrêt de la fluoxétine

Un arrêt brutal du traitement doit être évité. Lors de l'arrêt du traitement par la fluoxétine, la posologie doit être diminuée progressivement sur une durée d'au moins une à deux semaines, afin de limiter le risque de réactions de sevrage (voir rubriques 4.4. et 4.8). En cas de survenue de symptômes non tolérés après une diminution de posologie ou à l'arrêt du traitement, le retour à la posologie antérieure peut être envisagé. Le médecin pourra ensuite reprendre la diminution de la dose, mais à un rythme plus progressif.

Mode d’administration

Voie orale.

La fluoxétine peut être administrée en une seule ou plusieurs prises journalières, pendant ou en dehors des repas.

4.3. Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

La fluoxétine est contre-indiquée en association avec un IMAO non sélectif irréversible (par exemple, iproniazide) (voir rubriques 4.4 et 4.5).

La fluoxétine est contre-indiquée en association avec le métoprolol utilisé dans l'insuffisance cardiaque (voir rubrique 4.5).

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Population pédiatrique – enfants et adolescents de moins de 18 ans

Des comportements de type suicidaire (tentatives de suicide et idées suicidaires) et de type hostile (principalement agressivité, comportement d'opposition et colère) ont été plus fréquemment observés au cours des études cliniques chez les enfants et adolescents traités par antidépresseurs par rapport à ceux traités par placebo. FLUOXETINE VIATRIS doit être utilisé chez l'enfant et l'adolescent âgés de 8 à 18 ans seulement pour le traitement des épisodes dépressifs modérés à sévère et ne doit pas être utilisé dans d'autres indications. Si, en cas de nécessité clinique, la décision de traiter est néanmoins prise, le patient devra faire l'objet d'une surveillance attentive pour détecter l'apparition de symptômes suicidaires. De plus, les données de tolérance à long terme chez les enfants et les adolescents, dont les effets sur la croissance, la maturation sexuelle et le développement cognitif, émotionnel et comportemental,sont limitées (voir rubrique 5.3).

Dans une étude clinique de 19 semaines, un ralentissement de la courbe de croissance et de la courbe de poids a été observé chez les enfants et les adolescents traités par la fluoxétine (voir rubrique 5.1). Un effet sur la taille adulte n'a pas été établi. La possibilité d'un retard pubertaire ne peut être écartée (voir rubriques 4.8 et 5.3). La croissance et le développement pubertaire (taille, poids et stade de Tanner) doivent donc faire l'objet d'un suivi pendant et après le traitement par fluoxétine. En cas de ralentissement de la croissance ou du développement pubertaire, l'avis d'un pédiatre doit être envisagé.

Dans les études cliniques menées en pédiatrie, des cas d'épisodes maniaques et hypomaniaques ont été fréquemment rapportés (voir rubrique 4.8). En conséquence, une surveillance régulière est recommandée afin de détecter la survenue d'un épisode maniaque ou hypomaniaque. Le traitement par la fluoxétine doit être interrompu chez tout patient présentant les premiers signes de manie ou d'hypomanie.

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

Suicide/Idées suicidaires ou aggravation clinique

La dépression est associée à un risque accru d'idées suicidaires, d'auto-agression et de suicide (comportements de type suicidaire). Ce risque persiste jusqu'à obtention d'une rémission significative. L'amélioration clinique pouvant ne pas survenir avant les premières semaines de traitement, les patients doivent être étroitement surveillés jusqu'à obtention de cette amélioration. L'expérience clinique montre que le risque suicidaire peut augmenter en tout début de rétablissement.

Les autres troubles psychiatriques dans lesquels FLUOXETINE VIATRIS est prescrit peuvent également être associés à un risque accru de comportement de type suicidaire. De plus, ces troubles peuvent être associés à un épisode dépressif majeur. Les mêmes précautions d'emploi que celles mentionnées pour les patients traités pour épisode dépressif majeur devront donc être appliquées aux patients présentant d'autres troubles psychiatriques.

Les patients ayant des antécédents de comportement de type suicidaire ou ceux exprimant des idées suicidaires significatives avant de débuter le traitement présentent un risque supérieur d'idées suicidaires ou de comportements de type suicidaire, et doivent faire l'objet d'une surveillance étroite pendant leur traitement.

Une méta-analyse d'essais cliniques contrôlés versus placebo sur l'utilisation d'antidépresseurs chez l'adulte présentant des troubles psychiatriques a montré une augmentation du risque de comportement de type suicidaire chez les patients de moins de 25 ans traités par antidépresseurs par rapport à ceux recevant un placebo. Une surveillance étroite des patients, et en particulier ceux à haut risque, devra accompagner le traitement médicamenteux, particulièrement au début du traitement et lors des changements de dose.

Les patients (et leur entourage) doivent être avertis de la nécessité de surveiller la survenue d'une aggravation clinique, d'un comportement ou d'idées suicidaires, ou de tout changement comportemental inhabituel et de demander un avis médical immédiatement si de tels symptômes apparaissent.

Anomalies cardiovasculaires

Des cas d'allongement de l'intervalle QT et d'arythmie ventriculaire, notamment de torsades de pointes, ont été rapportés au cours de la période post-commercialisation (voir rubriques 4.5, 4.8 et 4.9).

La fluoxétine doit être utilisée avec prudence chez les patients souffrant d'affections comme le syndrome du QT long congénital, des antécédents familiaux d'allongement du QT ou d'autres conditions cliniques qui prédisposent à l'arythmie (par exemple hypokaliémie, hypomagnésémie, bradycardie, infarctus aigu du myocarde ou insuffisance cardiaque non compensée) ou une exposition prolongée à la fluoxétine (par exemple, insuffisance hépatique) ou une utilisation concomitante avec des médicaments entraînant un allongement du QT et/ou des torsades de pointe (voir rubrique 4.5).

Si les patients présentant une maladie cardiaque stable sont traités, un examen ECG doit être envisagé avant tout début de traitement.

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

Inhibiteurs non sélectifs et irréversibles de la monoamine oxydase (par exemple, l'iproniazide)

Des réactions graves, parfois fatales, ont été rapportées chez des patients recevant un traitement associant un ISRS (Inhibiteur Sélectif de la Recapture de la Sérotonine) avec un inhibiteur non sélectif et irréversible de la monoamine oxydase (IMAO).

Ces patients ont présenté un tableau évocateur d'un syndrome sérotoninergique (pouvant être confondu avec un syndrome malin des neuroleptiques ou être diagnostiqué comme tel). La cyproheptadine ou le dantrolène peuvent être utiles chez ces patients. La symptomatologie d'une interaction médicamenteuse avec un IMAO comprend : hyperthermie, rigidité, myoclonie, troubles du système nerveux autonome avec risques de variations rapides des fonctions vitales, troubles neuropsychiques comprenant confusion, irritabilité et agitation importante pouvant évoluer vers un délire et un coma.

Par conséquent, la fluoxétine est contre-indiquée en association avec un IMAO non sélectif et irréversible (voir rubrique 4.3). En raison de l'effet prolongé de ce dernier durant deux semaines, le traitement par la fluoxétine ne peut être instauré que 2 semaines après l'arrêt d'un IMAO non sélectif et irréversible. De même, un délai d'au moins 5 semaines est nécessaire entre l'arrêt du traitement par la fluoxétine et l'instauration d'un traitement par IMAO non sélectif et irréversible.

Syndrome sérotoninergique ou évènements de type syndrome malin des neuroleptiques

Un syndrome sérotoninergique ou des évènements de type syndrome malin des neuroleptiques ont été rarement rapportés au cours d'un traitement par fluoxétine, particulièrement lors de

l’association avec d’autres médicaments sérotoninergiques (parmi lesquels le L-tryptophane), buprénorphine et/ou avec des neuroleptiques (voir rubrique 4.5). Ces syndromes pouvant engager le pronostic vital du patient, le traitement par fluoxétine doit être interrompu si de tels évènements apparaissent (caractérisés par la présence concomitante de symptômes tels qu’hyperthermie, rigidité, myoclonie, dysfonctionnement du système nerveux autonome avec possibles fluctuations rapides des constantes vitales, modification de l’état mental avec syndrome confusionnel, irritabilité, agitation importante évoluant vers un délire et un coma) et un traitement symptomatique d’appoint doit être instauré.

Manie

Les antidépresseurs doivent être utilisés avec prudence chez les patients ayant des antécédents de manie/hypomanie. Comme avec tous les antidépresseurs, le traitement par la fluoxétine doit être interrompu chez les patients présentant un état maniaque.

Hémorragie

Des cas de saignements cutanés à type d’ecchymoses et de purpura ont été rapportés au cours des traitements par ISRS. Les ecchymoses ont été rapportées comme un effet indésirable peu fréquent lors d’un traitement par la fluoxétine. D’autres manifestations hémorragiques (telles que les hémorragies gynécologiques, les saignements gastro-intestinaux et autres saignements cutanéo-muqueux) ont rarement été signalées. Une attention particulière est recommandée chez les patients traités par ISRS, surtout chez ceux traités simultanément par des anticoagulants oraux, par des médicaments agissant sur la fonction plaquettaire (tels que les antipsychotiques atypiques comme la clozapine, les phénothiazines, la plupart des antidépresseurs tricycliques, l’acide acétylsalicylique et les AINS) ou par d’autres médicaments susceptibles d’augmenter le risque de saignement, ainsi que chez les patients ayant des antécédents d’anomalies de l’hémostase (voir rubrique 4.5). Les ISRS et IRSNA peuvent augmenter le risque d’hémorragie du post-partum (voir rubriques 4.6, 4.8).

Convulsions

Les convulsions sont un risque potentiel des antidépresseurs. Par conséquent, comme avec d'autres antidépresseurs, le traitement par la fluoxétine doit être décidé avec circonspection chez les patients ayant des antécédents convulsifs. Le traitement doit être interrompu chez tout patient présentant une crise convulsive ou une augmentation de la fréquence des crises. La fluoxétine doit être évitée chez les patients présentant une épilepsie ou un trouble convulsif instables ; une surveillance étroite s'impose chez les patients présentant une épilepsie contrôlée (voir rubrique 4.5).

Électroconvulsivothérapie (ECT)

Quelques cas rares de prolongation de crises convulsives ont été rapportés chez des patients traités par fluoxétine et ECT, une prudence particulière est donc recommandée.

Tamoxifène

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

Akathisie/agitation psychomotrice

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

Diabète

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

Fonction hépatique/rénale

La fluoxétine est largement métabolisée par le foie et éliminée par les reins. Une posologie inférieure ou une prise alternée est recommandée en cas d'insuffisance hépatique avérée. Chez des patients souffrant d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine 10 ml/min) dialysés, recevant 20 mg/jour de fluoxétine pendant 2 mois, aucune différence n'a été observée, par rapport au sujet normal, dans les concentrations plasmatiques de fluoxétine ou de norfluoxétine.

Rash et réactions allergiques

Des rashs, des réactions anaphylactoïdes et des manifestations systémiques progressives, parfois graves (impliquant la peau, les reins, le foie ou les poumons), ont été rapportés. Dès l’apparition d’un rash ou de toute autre manifestation allergique pour laquelle aucune autre étiologie n’a pu être identifiée, l’arrêt de la fluoxétine s’impose.

Perte de poids

Une perte de poids peut survenir chez les patients traités par la fluoxétine, mais cet amaigrissement est généralement proportionnel au poids corporel initial.

Dysfonction sexuelle

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

Symptômes de sevrage observés à l'arrêt du traitement par ISRS

Les symptômes de sevrage à l'arrêt du traitement sont fréquents en particulier si l'arrêt est brutal (voir rubrique 4.8). Au cours des essais cliniques, les effets indésirables observés à l'arrêt du traitement touchaient environ 60 % des patients dans chacun des deux groupes fluoxétine et placebo. Ces effets indésirables étaient considérés comme graves dans 17 % des cas dans le groupe fluoxétine et dans 12 % des cas dans le groupe placebo.

Le risque de symptômes de sevrage peut dépendre de plusieurs facteurs, dont la durée du traitement, la posologie, ainsi que l'importance relative de la diminution de la posologie. Les

réactions les plus fréquemment rapportées sont : sensations vertigineuses, troubles sensoriels (incluant paresthésies), troubles du sommeil (incluant insomnies et rêves intenses), asthénie, agitation ou anxiété, nausées et/ou vomissements, tremblements et céphalées. Ces symptômes sont généralement d'intensité légère à modérée, mais peuvent être d'intensité sévère chez certains patients. Ils apparaissent habituellement dans les tous premiers jours d'arrêt du traitement. Ils sont généralement spontanément résolutifs et disparaissent habituellement en 2 semaines, mais peuvent perdurer chez certains patients, (2-3 mois ou plus). Il est donc conseillé de diminuer la posologie de FLUOXETINE VIATRIS progressivement sur une durée d'au moins une à deux semaines, selon les besoins du patient (voir rubrique 4.2).

Mydriase

Des cas de mydriase ont été rapportés en association avec la fluoxétine ; par conséquent, il convient d'être prudent lors de la prescription de fluoxétine chez des patients présentant une pression intraoculaire élevée ou chez les patients à risque aigu de glaucome à angle fermé.

Lactose

Ce médicament contient du lactose.

Les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.

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

Demi-vie :

Les longues demi-vies de la fluoxétine et de la norfluoxétine doivent être prises en compte (voir rubrique 5.2) lors des interactions médicamenteuses pharmacodynamiques et pharmacocinétiques (par exemple, lors du remplacement de la fluoxétine par un autre antidépresseur).

Associations contre-indiquées

Inhibiteur Irréversible, non sélectif de la monoamine oxydase (par exemple, l'iproniazide):

Quelques cas de réactions graves et parfois fatales ont été rapportés chez des patients recevant un ISRS en combinaison avec un inhibiteur de la monoamine oxydase (IMAO).

Ces cas présentaient des ressemblances avec le syndrome sérotoninergique (qui peut être confondu avec (ou diagnostiqué) comme le syndrome malin des neuroleptiques). La cyproheptadine ou le dantrolène peuvent soulager les patients souffrant de telles réactions. Les symptômes d'une interaction médicamenteuse avec un IMAO comprennent : hyperthermie, rigidité, myoclonie, instabilité du système nerveux autonome avec risque de fluctuations rapides des signes vitaux, changements de statut mentaux qui incluent confusion, irritabilité et agitation extrême évoluant vers le délire et le coma. Par conséquent, la fluoxétine est contre-indiquée en association avec un IMAO non sélectif irréversible (voir rubrique 4.3).

En raison de l'effet pendant 2 semaines de ce dernier, le traitement de la fluoxétine ne doit être commencé que deux semaines après l'arrêt d'un IMAO non sélectif irréversible. De même, au moins cinq semaines devraient s'écouler après l'arrêt du traitement par la fluoxétine avant de commencer un IMAO non sélectif irréversible,

Métoprolol utilisé dans l'insuffisance cardiaque : le risque d'effets indésirables du métoprolol, y compris une bradycardie excessive, peut être augmenté en raison d'une inhibition de son métabolisme par la fluoxétine (voir rubrique 4.3).

Associations déconseillées

Tamoxifène : une interaction pharmacocinétique entre les inhibiteurs du CYP2D6 et du tamoxifène, montrant une réduction de 65-75 % des concentrations plasmatiques de l'une des formes les plus actives de tamoxifène (endoxifène), a été rapportée dans la littérature. Une diminution de l'efficacité du tamoxifène a été rapportée lors de l'utilisation concomitante de certains antidépresseurs ISRS dans certaines études. Comme une efficacité réduite du tamoxifène ne peut être exclue, la co-administration avec de puissants inhibiteurs du CYP2D6 (y compris la fluoxétine) devrait autant que possible être évitée (voir rubrique 4.4).

Alcool : dans les tests spécifiques, la fluoxétine n'a pas augmenté les niveaux d'alcoolémie ou potentialisé les effets de l'alcool. Cependant, l'association du traitement ISRS et d'alcool n'est pas conseillée.

IMAO- A, y compris le linézolide et le chlorure de méthylthioninium (bleu de méthylène) : risque de syndrome sérotoninergique, y compris diarrhée, tachycardie, sueurs, tremblements, confusion ou un coma. Si l'utilisation concomitante de ces substances actives avec la fluoxétine ne peut être évitée, une surveillance clinique étroite doit être effectuée et les agents concomitants doivent être instaurés à la dose recommandée la plus faible (voir rubrique 4.4).

Le traitement par la fluoxétine peut être instauré le jour suivant l'arrêt du traitement par IMAO réversible (comme le moclobémide).

Méquitazine : le risque d'effets indésirables (tels que l'allongement du QT) de la méquitazine peut être augmenté en raison d'une inhibition de son métabolisme par la fluoxétine.

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

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

Médicaments sérotoninergiques (le lithium, la buprénorphine, le tramadol, les triptans, le tryptophane, la sélégiline (IMAO-B), le millepertuis (Hypericum perforatum)) : des syndromes sérotoninergiques ayant été rapportés lors de la prise concomitante d'ISRS avec des médicaments ayant un effet sérotoninergique. Par conséquent, l'utilisation concomitante de fluoxétine avec ces médicaments devra être faite avec prudence, avec une surveillance clinique étroite et plus fréquente (voir rubrique 4.4).

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

Allongement de l'intervalle QT :

Des études pharmacocinétiques et pharmacodynamiques entre la fluoxétine et d'autres médicaments qui prolongent l'intervalle QT n'ont pas été réalisées. Un effet additif de la fluoxétine avec ces médicaments ne peut être exclu. Par conséquent, l'administration concomitante de fluoxétine avec des médicaments qui prolongent l'intervalle QT, comme les anti-arythmiques de classe IA et III, les antipsychotiques (par exemple, les dérivés de la phénothiazine, le pimozide, l'halopéridol), les antidépresseurs tricycliques, certains antimicrobiens (par exemple, la sparfloxacine, la moxifloxacine, l'érythromycine IV, le pentamidine), les antipaludiques, particulièrement l'halofantrine, certains antihistaminiques (l'astémizole, la mizolastine) doivent être utilisés avec prudence (voir rubriques 4.4, 4.8 et 4.9).

Médicaments affectant l'hémostase (les anticoagulants oraux, quel que soit leur mécanisme, les plaquettes antiagrégants, y compris l'aspirine et les AINS) : risque d'augmentation de saignements. Une surveillance clinique et un suivi plus fréquent de l'INR avec les anticoagulants oraux doivent être faits. Un ajustement de la dose au cours du traitement par la fluoxétine et après son arrêt peut être approprié (voir rubriques 4.4 et 4.8).

Une surveillance rapprochée de la coagulation devra être assurée chez les patients recevant de la warfarine lors de l'instauration d'un traitement par fluoxétine ou à son arrêt (voir rubrique 4.4).

Cyproheptadine : il y a eu des cas isolés de la réduction de l'activité antidépressive de la fluoxétine lorsqu'elle est utilisée en association avec la cyproheptadine.

Médicaments induisant une hyponatrémie : l'hyponatrémie est un effet indésirable de la fluoxétine. Utiliser en association avec d'autres agents associés à une hyponatrémie (par exemple, les diurétiques, la desmopressine, la carbamazépine et l'oxcarbazépine) peut conduire à un risque accru (voir rubrique 4.8).

Médicaments abaissant le seuil épileptogène : Les crises sont un effet indésirable de la fluoxétine. Utiliser en association avec d'autres agents susceptibles d'abaisser leur seuil convulsif (par exemple, les antidépresseurs tricycliques, d'autres ISRS, les phénothiazines, les butyrophénones, la méfloquine, la chloroquine, le bupropion, le tramadol) peut conduire à un risque accru.

Autres médicaments métabolisés par le CYP2D6 : la fluoxétine est un inhibiteur enzymatique puissant du CYP2D6, donc le traitement concomitant avec des médicaments métabolisés par cette isoenzyme peut entraîner des interactions médicamenteuses, notamment ceux ayant un index thérapeutique étroit (comme la flécaïnide, le propafénone et le nébivolol) et ceux qui sont titrés, mais aussi avec l'atomoxétine, la carbamazépine, les antidépresseurs tricycliques et la rispéridone. Ils doivent être initiés ou ajustés à la fin de leur dosage faible. Ceci s'applique également si la fluoxétine a été prise dans les cinq semaines précédentes.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Quelques études épidémiologiques suggèrent une augmentation du risque de malformations cardiovasculaires associées à l'utilisation de la fluoxétine pendant le premier trimestre de la grossesse. Le mécanisme n'est pas connu. Globalement, les données suggèrent que le risque de malformation cardiovasculaire chez l'enfant après exposition maternelle à la fluoxétine est d'environ 2/100, alors que le taux attendu pour ce type de malformations est approximativement de 1/100 dans la population générale.

Des données épidémiologiques suggèrent que l'utilisation d'ISRS pendant la grossesse, en particulier en fin de grossesse, pourrait augmenter le risque d'hypertension pulmonaire persistante (HTAP) du nouveau-né. Le risque observé a été d'environ 5 cas pour 1 000 grossesses. Dans la population générale, le risque d'HTAP est de 1 à 2 cas pour 1 000 grossesses.

La fluoxétine ne doit pas être utilisée pendant la grossesse, sauf si l'état clinique de la patiente nécessite un traitement par fluoxétine et justifie le risque potentiel pour le fœtus. Une interruption brutale du traitement doit être évitée au cours de la grossesse (voir rubrique 4.2 « Posologie et mode d'administration »). En cas d'utilisation de la fluoxétine pendant la grossesse, une prudence particulière est conseillée, notamment en fin de grossesse ou juste avant l'accouchement, en raison d'autres effets rapportés chez les nouveau-nés tels que : irritabilité, tremblements, hypotonie, pleurs persistants, difficultés de succion ou trouble du sommeil. Ces symptômes peuvent être le signe d'effets sérotoninergiques ou d'un syndrome de sevrage.

Le délai d'apparition ou la durée de ces symptômes peuvent être liés à la longue demi-vie de la fluoxétine (4-6 jours) et de son métabolite actif, la norfluoxétine (4-16 jours). Les données issues d'études observationnelles indiquent un risque accru (moins de 2 fois supérieur) d'hémorragie du post-partum faisant suite à une exposition aux ISRS/IRSNA dans le mois précédant la naissance (voir rubriques 4.4, 4.8).

Allaitement

La fluoxétine et son métabolite, la norfluoxétine, sont sécrétés dans le lait maternel. Des événements indésirables ont été rapportés chez des enfants allaités par des mères traitées par fluoxétine. Si un traitement par fluoxétine s'avère nécessaire, l'arrêt de l'allaitement doit être envisagé. Cependant, si l'allaitement est poursuivi, la dose minimale efficace de fluoxétine devra être prescrite.

Fertilité

Les données chez l'animal ont montré que la fluoxétine pouvait modifier la qualité du sperme (voir rubrique 5.3).

Les cas rapportés chez l'homme avec certains ISRS ont montré qu'un effet sur la qualité du sperme est réversible.

Jusqu'à présent, il n'a pas été observé d'impact sur la fertilité humaine.

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

FLUOXETINE VIATRIS n'a aucun ou a une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

Bien qu'il ait été démontré que la fluoxétine n'affecte pas les performances psychomotrices chez des volontaires sains, tout médicament psycho-actif peut entraîner une diminution de l'attention et des capacités de réaction. Il convient donc de prévenir de ce risque les conducteurs de véhicules et les utilisateurs de machines.

4.8. Effets indésirables

a) Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés chez les patients traités par fluoxétine ont été céphalées, nausées, insomnie, fatigue et diarrhée. Les effets indésirables peuvent diminuer en intensité et en fréquence lors de la poursuite du traitement et ne nécessitent généralement pas l'arrêt du traitement.

b) Liste des effets indésirables

Le tableau ci-dessous présente les effets indésirables observés avec le traitement par fluoxétine chez les adultes et dans la population pédiatrique. Certains de ces effets indésirables sont communs avec d'autres ISRS.

Les fréquences suivantes ont été calculées à partir des essais cliniques chez l'adulte (n= 9297) et issus de la notification spontanée.

Estimation de fréquence : très fréquent (? 1/10), fréquent (? 1/100, 1/10), peu fréquent (? 1/1 000, 1/100), rare (? 1/10 000, 1/1 000). Au sein de chaque catégorie de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre de gravité décroissante.

Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Fréquence indéterminée
Affections hématologiques et du système lymphatique				
			Thrombocytopénie	
			Neutropénie	
			Leucopénie	
Affections du système immunitaire				

Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Fréquence indéterminée
			Réaction anaphylactique	
			Maladie sérique.	
Affections endocriniennes				
			Sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique	
Troubles du métabolisme et de la nutrition				
	Baisse d'appétit[1].		Hyponatrémie.	
Affections psychiatriques				
Insomnie[2].	Anxiété	Dépersonnalisation	Hypomanie	
	Nervosité	Exaltation	Manie	
	Impatiences	Euphorie	Hallucinations	
	Tension	Pensées anormales	Agitation	
	Baisse de la libido[3]	Orgasmes anormaux[5]	Attaques de panique	
	Troubles du sommeil	Bruxisme	Confusion	
	Rêves anormaux[4]	Pensées et comportement suicidaires[6]	Dysphémie	
			Agressivité	
Affections du système nerveux				
Céphalées	Trouble de l'attention	Hyperactivité psychomotrice	Convulsions	
	Sensations vertigineuses	Dyskinésie	Akathisie	
	Dysgueusie	Ataxie	Dyskinésies bucco-faciales.	
	Léthargie	Trouble de l'équilibre	Syndrome sérotoninergique	
	Somnolence[7]	Myoclonie		
	Tremblements	Troubles de la mémoire		
Affections oculaires				
	Vision floue	Mydriase		
Affections de l'oreille et du labyrinthe				
		Acouphènes		
Affections cardiaques				

Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Fréquence indéterminée
	Palpitations		Arythmie ventriculaire incluant torsades de pointe	
	Allongement de l'intervalle QT à l'ECG (QTcF ?450 msec)[8]			
Affections vasculaires				
	Bouffées vasomotrices[9]	Hypotension	Vascularite	
			Vasodilatation	
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales				
	Bâillements	Dyspnée	Pharyngite	
		Épistaxis	Atteintes pulmonaires (processus inflammatoires de différents types histologiques et/ou une fibrose)[10]	
Affections gastro-intestinales				
Diarrhées	Vomissements	Dysphagie	Douleur de l'œsophage.	
Nausées	Dyspepsie	Hémorragie gastro-intestinale[11]		
	Bouche sèche			
Affections hépatobiliaires				
			Hépatites idiosyncrasiques	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané				
	Éruption cutanée[12]	Alopécie	Œdème de Quincke	
	Urticaire	Tendance accrue aux ecchymoses	Ecchymoses	
	Prurit	Sueurs froides	Réaction de photosensibilité	
	Hyperhidrose		Purpura	
			Érythème polymorphe	
			Syndrome de Stevens-Johnson	
			Érythrodermie bulleuse avec épidermolyse (syndrome de Lyell)	
Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif				
	Arthralgies	Contractions musculaires	Myalgies	

Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Fréquence indéterminée
Affections du rein et des voies urinaires				
	Mictions fréquentes[13]	Dysurie	Rétention urinaire Trouble de la miction	
Affections des organes de reproduction et du sein				
	Saignements gynécologiques[14] Dysfonction érectile Troubles de l'éjaculation[15]	Troubles sexuels[16]	Galactorrhée Hyperprolactinémie Priapisme	Hémorragie du post-partum[18]
Troubles généraux et anomalies au site d'administration				
Fatigue[17]	Sensation de nervosité Frissons	Malaise Sensation anormale Sensation de froid Sensation de chaud	Hémorragie des muqueuses	
Investigations				
	Perte de poids.	Augmentation des transaminases Augmentation des gamma-glutamyl-transférases		

[1] Inclut anorexie.

[2] Inclut réveil matinal précoce, insomnie d'endormissement et réveils nocturnes.

[3] Inclut perte de libido.

[4] Inclut cauchemars.

[5] Inclut anorgasmie.

[6] Inclut suicide, dépression suicidaire, automutilation intentionnelle, idées d'automutilation, comportement suicidaire, idées suicidaires, tentative de suicide, pensées morbides, comportement d'automutilation. Ces symptômes peuvent être dus à une maladie sous-jacente.

[7] Inclut hypersomnie, sédation.

[8] Basé sur les mesures ECG des essais cliniques.

[9] Inclut bouffées de chaleur.

[10] Inclut atélectasie, pneumopathie interstitielle, pneumopathie.

[11] Inclut très fréquemment saignements gingivaux, hématémèse, hématochézie, hémorragie rectale, diarrhée hémorragique, méléna et hémorragie digestive ulcéreuse.

[12] Inclut érythème, rash exfoliant, éruption sudorale, rash, éruption érythémateuse, éruption folliculaire, éruption généralisée, éruption maculaire, éruption maculo-papuleuse, éruption morbilliforme, éruption papuleuse, éruption prurigineuse, éruption vésiculeuse, éruption érythémateuse ombilicale.

[13] Inclut pollakiurie.

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

[15] Inclut anéjaculation, trouble de l'éjaculation, éjaculation précoce, éjaculation retardée, éjaculation rétrograde.

[16.] Persistance occasionnelle après l'arrêt du traitement

[17] Inclut asthénie.

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

c) Description des effets indésirables

Suicide/ idées suicidaires ou aggravation clinique

Des cas d'idées suicidaires et de comportements suicidaires ont été rapportés pendant le traitement par fluoxétine ou peu après son arrêt (voir rubrique 4.4).

Fractures osseuses

Des études épidémiologiques, réalisées principalement chez des patients âgés de 50 ans et plus, montrent un risque accru de fractures osseuses chez les patients recevant des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) ou des antidépresseurs tricycliques (TCA). Le mécanisme conduisant à ce risque est inconnu.

Symptômes de sevrage observés à l'arrêt d'un traitement par fluoxétine

L'arrêt du traitement par fluoxétine induit fréquemment des symptômes de sevrage. Les réactions les plus fréquemment rapportées sont les suivantes : sensations vertigineuses, troubles sensoriels (incluant paresthésies), troubles du sommeil (incluant insomnies et rêves intenses), asthénie, agitation ou anxiété, nausées et/ou vomissements, tremblements et céphalées.

Généralement, ces symptômes sont d'intensité légère à modérée et sont spontanément résolutifs, bien qu'ils puissent être d'intensité sévère et/ou se prolonger chez certains patients (voir rubrique 4.4). Il est donc conseillé de diminuer progressivement les doses lorsque le traitement par fluoxétine n'est plus nécessaire (voir rubriques 4.2 et 4.4).

d) Population pédiatrique (voir rubrique 4.4 et 5.1)

Des effets indésirables qui ont été observés spécifiquement ou à une fréquence différente dans cette population sont décrits ci-dessous. Les fréquences de ces événements sont basées sur l'étude clinique pédiatrique (n = 610).

Dans les études cliniques menées en pédiatrie, des comportements de type suicidaire (tentatives de suicide et idées suicidaires) et de type hostile (les évènements rapportés sont : la colère, l'irritabilité, l'agressivité, l'agitation, le syndrome d'activation), des réactions maniaques, y compris la manie et hypomanie (pas d'épisodes antérieurs rapportés chez ces patients) et une épistaxis ont été fréquemment rapportés et ont été plus fréquemment observés au cours des études cliniques chez les enfants et adolescents traités par antidépresseurs par rapport à ceux traités par placebo.

Des cas isolés de retard de croissance ont également été rapportés au cours de l'expérience clinique (voir rubrique 5.1).

Dans les études cliniques en pédiatrie, le traitement par la fluoxétine a été associé à une diminution des taux de phosphatases alcalines.

Des cas isolés d'effets indésirables suggérant des retards de maturation sexuelle ou une dysfonction sexuelle ont été rapportés au cours de l'expérience clinique en pédiatrie (voir rubrique 5.3).

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : www.signalement-sante.gouv.fr.

4.9. Surdosage

Symptômes

Les cas de surdosage à la fluoxétine seule sont habituellement d'évolution peu sévère. Les symptômes retrouvés sont : nausées, vomissements, convulsions, troubles cardiovasculaires allant des arythmies asymptomatiques (dont arythmies du rythme nodal et arythmies ventriculaires) ou des changements significatifs d'allongement de l'intervalle QT à l'ECG, à l'arrêt cardiaque (incluant des très rares cas de torsades de pointes), à une atteinte pulmonaire et des troubles du système nerveux central pouvant aller de l'agitation au coma. Les cas de décès attribués au surdosage par la fluoxétine seule sont extrêmement rares.

Gestion

Une surveillance cardiaque et des signes vitaux est recommandée en complément d'un traitement symptomatique et d'appoint. Il n'existe pas d'antidote spécifique de la fluoxétine.

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

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine, code ATC : N06AB03.

Mécanisme d'action

La fluoxétine est un inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine et c'est probablement ce qui explique son mécanisme d'action.

La fluoxétine n'a pratiquement pas d'affinité pour les autres récepteurs tels que les récepteurs a_1-, a_2-, et ß-adrénergiques, dopaminergiques, histaminergiques (H1), muscariniques et les récepteurs de l'acide gamma-aminobutyrique (GABA).

Efficacité et sécurité clinique

Épisode dépressif majeur

Des études cliniques contrôlées, versus placebo et comparateur actif, ont été réalisées chez des patients présentant un diagnostic d'épisode dépressif majeur. Selon l'échelle de dépression Hamilton (HAM-D), la fluoxétine s'est montrée significativement plus efficace que le placebo. Dans ces études, la fluoxétine a montré des taux de réponse (défini par une diminution de 50% du score de l'HAM-D) et de rémission significativement supérieurs, comparativement au placebo.

Relation effet- dose

Dans les études à dose fixe chez des patients présentant un épisode dépressif majeur, on observe une courbe dose-réponse aplatie, suggérant l'absence de gain en termes d'efficacité à utiliser des doses supérieures aux doses recommandées. Toutefois, l'expérience clinique montre que l'augmentation posologique peut être bénéfique chez certains patients.

Trouble obsessionnel compulsif

Dans les études cliniques réalisées à court terme (moins de 24 semaines), la fluoxétine s'est montrée significativement plus efficace que le placebo. Un effet thérapeutique à la posologie de 20 mg/jour a été démontré ; cependant, des posologies supérieures (40 à 60 mg/jour) donnaient un taux de réponse supérieur. Les études cliniques réalisées à long terme (trois phases d'extension d'études à court terme et une étude de la prévention des rechutes) n'ont pas montré une efficacité à long terme.

Boulimie

Au cours des études cliniques à court terme (moins de 16 semaines) réalisées chez des patients traités en ambulatoire et répondant aux critères diagnostiques du DSM-III-R de boulimie, la fluoxétine à la posologie de 60 mg/jour s'est montrée significativement plus efficace que le placebo dans la réduction des hyperphagies boulimiques et des vomissements ou prises de laxatifs. Cependant, aucune conclusion ne peut être établie sur le maintien de l'efficacité à long terme.

Trouble dysphorique prémenstruel

Deux études versus placebo ont été menées chez des patientes souffrant de Trouble dysphorique prémenstruel défini selon les critères diagnostiques du DSM-IV. Les patientes incluses présentaient des symptômes d'intensité suffisamment sévère pour entraîner une détérioration de leurs activités socio-professionnelles ainsi que de leur relation avec autrui. Les patientes sous traitement contraceptif oral étaient exclues de l'étude. Dans la première étude, une posologie continue de 20 mg/jour a été utilisée pendant une période de 6 cycles et une amélioration des critères principaux d'efficacité (irritabilité, anxiété et dysphorie) a été observée. Dans la seconde étude, une posologie intermittente (20 mg/jour pendant 14 jours) pendant la phase lutéale a été utilisée pendant une période de 3 cycles et une amélioration des critères principaux d'efficacité (score du « Daily Record of Severity of Problems ») a été observée. Toutefois, ces études ne permettent pas de conclure sur l'efficacité et sur la durée appropriée du traitement.

Population pédiatrique

Épisodes dépressifs majeurs (enfants et adolescents)

Des études cliniques versus placebo ont été conduites chez les enfants et adolescents âgés de 8 ans et plus. Lors de deux études pivots court terme, la fluoxétine à la dose de 20 mg a été significativement plus efficace versus placebo, tel que mesuré par la réduction des scores CDRS-R totaux (Childhood Depression Rating Scale-Revised) et des scores CGI-I (Clinical Global impression of improvement). Dans les deux études, lors de trois différentes évaluations effectuées par des pédopsychiatres, les patients répondaient aux critères d'un état dépressif majeur modéré à sévère (critère DSM-III ou DSM-IV). L'efficacité observée dans les études cliniques réalisées avec la fluoxétine pourrait être liée à l'inclusion d'une population sélective de patients (patients qui n'ont pas présenté de guérison spontanée sur une période de 3 à 5 semaines et dont la dépression a perduré malgré une surveillance étroite). Les données d'efficacité et de tolérance au-delà de 9 semaines sont limitées. Généralement, l'efficacité de la fluoxétine a été modérée.

Les taux de réponse (le critère principal, défini par une diminution de 30 % du score CDRS-R) ont démontré une différence statistiquement significative dans une des deux études pivots (58 % pour la fluoxétine versus 32 % pour le placebo, P=0,013 et 65 % pour la fluoxétine versus 54 % pour le placebo, p=0,093). Dans ces deux études, la variation moyenne des scores CDRS-R au cours de l'essai a été de 20 pour la fluoxétine versus 11 pour le placebo, p=0,002 et 22 pour la fluoxétine versus 15 pour le placebo, p0,001.

Effets sur la croissance (enfants et adolescents) – voir rubriques 4.4 et 4.8 :

Dans une étude clinique de 19 semaines, les enfants et les adolescents traités par la fluoxétine ont présenté un ralentissement de la courbe de croissance et de la courbe de poids (en moyenne, -1,1 cm en taille (p=0,004) et -1,1 kg en poids (p=0,008) *versus* le groupe placebo).

Dans une étude observationnelle rétrospective avec témoin apparié, sur une exposition à la fluoxétine moyenne de 1,8 année, les sujets pédiatriques traités par la fluoxétine ne montraient pas de différences dans la croissance en taille ajustée de la croissance attendue par rapport aux témoins non traités appariés (0,0 cm, p = 0,9673).

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

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

Distribution

La liaison de la fluoxétine aux protéines plasmatiques est élevée (environ 95 %). La fluoxétine est largement distribuée (volume de distribution: 20-40 l/kg).

Les concentrations plasmatiques à l'équilibre sont obtenues après plusieurs semaines d'administration. Les concentrations plasmatiques à l'équilibre après une administration prolongée sont similaires aux concentrations observées après 4 ou 5 semaines.

Biotransformation

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

Élimination

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

Populations spécifiques

Sujet âgé

Les paramètres pharmacocinétiques ne sont pas modifiés chez le sujet âgé en bonne santé comparativement au sujet plus jeune.

Population pédiatrique

La concentration moyenne en fluoxétine est approximativement deux fois plus élevée chez les enfants que chez les adolescents, celle de la norfluoxétine est 1,5 fois plus élevée chez les enfants que chez les adolescents. Les concentrations plasmatiques à l'équilibre varient avec le poids corporel de l'enfant et sont plus élevées chez les enfants de faible poids (voir rubrique 4.2). Comme chez les adultes, la fluoxétine et norfluoxétine s'accumulent largement après prise orale répétée ; les concentrations à l'équilibre ont été atteintes en 3 à 4 semaines de traitement quotidien.

Insuffisant hépatique

En cas d'insuffisance hépatique (cirrhose alcoolique), les demi-vies de la fluoxétine et de la norfluoxétine sont augmentées : elles peuvent atteindre respectivement 7 et 12 jours. Une posologie plus faible ou un espacement des prises doivent être envisagés.

Insuffisants rénaux

Après administration unique de fluoxétine chez des patients ayant une insuffisance rénale légère, modérée ou totale (anurie), les paramètres pharmacocinétiques ne sont- pas modifiés comparativement au sujet sain.

Toutefois, après administrations répétées, une augmentation du plateau des concentrations plasmatiques à l'équilibre peut être observée.

5.3. Données de sécurité préclinique

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

Études chez l’animal adulte

Dans une étude de reproduction chez le rat sur 2 générations, la fluoxétine n’a pas entraîné d’effets indésirables sur l’accouplement ou la fertilité des rats, n’a pas été tératogène, et n’a pas affecté la croissance, le développement ou les paramètres de reproduction de la descendance.

Les doses administrées étaient approximativement équivalentes à 1,5, 3,9, et 9,7 mg de fluoxétine/kg de poids corporel.

Il a été observé une diminution du poids des testicules et une hypospermatogénèse chez des souris mâles recevant quotidiennement pendant 3 mois de la fluoxétine à une dose approximativement équivalente à 31 mg/kg. Cependant, cette dose dépassait la dose maximale tolérée (DMT) dans la mesure où des signes significatifs de toxicité ont été observés.

Études chez l’animal juvénile

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

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

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

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

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

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Lactose, amidon de maïs, silice colloïdale anhydre, talc, stéarate de magnésium.

Colorants de la gélule : bleu brillant FCF (E 133), jaune de quinoléine (E 104), dioxyde de titane (E 171), indigotine (E 132), érythrosine (E 127).

Composition de la gélule : laurylsulfate de sodium, gélatine.

Encre d'impression : gomme laque, propylène glycol, hydroxyde d'ammonium, oxyde de fer noir (E 172), hydroxyde de potassium.

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

4 ans

6.4. Précautions particulières de conservation

À conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Gélules sous plaquettes thermoformées (PVC/PVDC/Aluminium), boîte de 7, 10, 12, 14, 20, 28, 30, 50, 60, 90 ou de 100.

Gélules en flacon (HPDE), boîte de 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 60, 90 ou de 100.
Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d’élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières.

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

VIATRIS SANTE
1 RUE DE TURIN
69007 LYON

8. NUMERO(S) D’AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

- 34009 359 355 5 7 : 7 gélules sous plaquettes thermoformées (PVC/PVDC/Aluminium).
- 34009 359 356 1 8 : 7 gélules en flacon (HPDE) à bouchon à vis (PP).
- 34009 356 302 8 5 : 10 gélules sous plaquettes thermoformées (PVC/PVDC/Aluminium).
- 34009 356 303 4 6 : 10 gélules en flacon (HPDE) à bouchon à vis (PP).
- 34009 351 029 1 1 : 14 gélules sous plaquettes thermoformées (PVC/PVDC/Aluminium).
- 34009 356 304 0 7 : 14 gélules en flacon (HPDE) à bouchon à vis (PP).
- 34009 359 359 0 8 : 28 gélules sous plaquettes thermoformées (PVC/PVDC/Aluminium).
- 34009 359 360 9 7 : 28 gélules en flacon (HPDE) à bouchon à vis (PP).
- 34009 563 301 7 1 : 60 gélules sous plaquettes thermoformées (PVC/PVDC/Aluminium).
- 34009 563 302 3 2 : 60 gélules en flacon (HPDE) à bouchon à vis (PP).
- 34009 563 304 6 1 : 90 gélules sous plaquettes thermoformées (PVC/PVDC/Aluminium).
- 34009 563 305 2 2 : 90 gélules en flacon (HPDE) à bouchon à vis (PP).
- 34009 562 581 6 1 : 100 gélules en flacon (HPDE) à bouchon à vis (PP).
- 34009 562 582 2 2 : 100 gélules sous plaquettes thermoformées (PVC/PVDC/Aluminium).

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

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I