ANSM - Mis à jour le : 07/02/2024

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

FLUOXETINE SANDOZ 20 mg, comprimé dispersible sécable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé contient du chlorhydrate de fluoxétine, équivalent à 20 mg de fluoxétine.

Excipients à effet notoire : Chaque comprimé contient 67,6 mg de lactose (sous forme monohydratée), 2 mg de glucose et 27 microgrammes d'alcool benzylique.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé dispersible sécable.

Comprimés ronds, blancs, biconvexes avec une barre de sécabilité sur un côté.

Les comprimés peuvent être divisés en deux doses égales.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Adulte

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

Enfant âgé de 8 ans et plus et adolescent

Episode dépressif majeur modéré à sévère (c'est-à-dire caractérisé), 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.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

Adulte

Episodes 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 du 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 chez certains patients présentant une réponse insuffisante à la posologie de 20 mg/jour, jusqu'à un maximum de 60 mg/jour (voir rubrique 5.1).

Les adaptations posologiques seront faites avec prudence et de façon individuelle, 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 recommandée est de 20 mg/jour. Bien qu'il existe un risque accru d'effets indésirables à des doses supérieures, une augmentation progressive de la posologie peut être envisagée chez certains patients en cas de réponse insuffisante après deux semaines de traitement à la posologie de 20 mg/jour, jusqu'à un maximum de 60 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 sera poursuivi et la posologie sera ajustée au cas par cas. Bien qu'aucune étude n'ait pu apporter de réponse concernant la durée du traitement par la fluoxétine, les troubles obsessionnels compulsifs constituent une pathologie chronique, il est donc raisonnable de poursuivre le traitement au-delà de 10 semaines chez les patients qui répondent au traitement. L'ajustement de la posologie devra se faire 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

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

Population pédiatrique

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

Le traitement devrait 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 doit être reconsidéré.

Patients âgés

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

Insuffisance hépatique

Une posologie inférieure à 20 mg/jour ou intermittente (20 mg un jour sur deux par exemple) devra être envisagée chez les patients ayant une insuffisance hépatique (voir rubrique 5.2), ou chez les patients ayant un traitement concomitant susceptible de provoquer une interaction avec la fluoxétine (voir rubrique 4.5).

Symptômes de sevrage à l'arrêt du traitement par la fluoxétine

L'arrêt brutal du traitement doit être évité. Lors de l'arrêt du traitement par la fluoxétine, la dose doit être progressivement diminuée 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). Si des symptômes insupportables apparaissent lors de la diminution de la dose ou à l'arrêt du traitement, le retour à la dose précédemment prescrite peut être envisagé. Le médecin pourra ensuite reprendre la diminution de la dose, mais à un rythme plus progressif.

Mode d’administration

Pour l’administration orale

Les comprimés peuvent être pris sans les croquer avec une quantité suffisante de liquide pendant ou en dehors des repas. Le comprimé peut également être dissous dans un verre d'eau, et le verre doit être bu complètement.

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

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

4.3. Contre-indications

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

- La fluoxétine est contre-indiquée en association avec des inhibiteurs de la monoamine oxydase irréversibles, non sélectifs (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. La fluoxétine ne devrait être utilisée chez les enfants et les adolescents âgés de 8 à 18 ans que dans le traitement d'un épisode dépressif majeur (c'est à dire caractérisé) modéré à sévère. FLUOXETINE SANDOZ est déconseillé dans toute autre indication. 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, peu de données sont disponibles concernant la sécurité d'emploi à long terme chez les enfants et les adolescents, comme les effets sur la croissance, la maturation sexuelle et le développement cognitif, émotionnel et comportemental (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 finale 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 entrant en phase maniaque.

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.

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.

Suicides/idées suicidaires ou aggravation clinique

La dépression est associée à un risque accru d'idées suicidaires, d'auto-agressivité et de suicide (comportement de type suicidaire). Ce risque persiste jusqu'à obtention d'une rémission significative. L'amélioration clinique pouvant ne pas survenir avant plusieurs semaines de traitement, les patients devront être surveillés étroitement 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 la fluoxétine est prescrite peuvent également être associés à un risque accru de comportement suicidaire. De plus, ces troubles peuvent être associés à un épisode dépressif majeur. Les mêmes précautions d'emploi que celles mentionnées pour les patients souffrant d'épisodes dépressifs majeurs 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 plus élevé de survenue d'idées suicidaires ou de comportements de type suicidaire, et doivent faire l'objet d'une surveillance étroite pendant le 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 de 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) devront être avertis de la nécessité de surveiller la survenue d'une aggravation clinique, l'apparition d'idées/comportements suicidaires et tout changement anormal du comportement et de prendre immédiatement un avis médical si ces symptômes survenaient.

Anomalies cardiovasculaires

Des cas d'allongement de l'intervalle QT et d'arythmie ventriculaire, incluant des torsades de pointes, ont été rapportés depuis la commercialisation (voir rubriques 4.5, 4.8 et 4.9).

La fluoxétine doit être utilisée avec précaution chez les patients présentant un QT long congénital, des antécédents familiaux d'allongement du QT ou d'autres conditions prédisposant aux arythmies (par exemple, hypokaliémie, hypomagnésémie, bradycardie, infarctus aigu du myocarde ou insuffisance cardiaque décompensée) ou une augmentation de l'exposition à la fluoxétine (par exemple en cas d'insuffisance hépatique) ou une utilisation concomitante avec des médicaments entraînant un allongement du QT et/ou des torsades de pointes (voir rubrique 4.5).

Si un patient présentant une pathologie cardiaque stabilisée est traité, un contrôle de l'électrocardiogramme (ECG) doit être envisagé avant de débuter le traitement.

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

Inhibiteurs de la Monoamine Oxydase irréversibles non sélectifs (par ex. iproniazide)

Des réactions graves, parfois fatales, ont été rapportées chez des patients recevant un traitement associant un ISRS avec un Inhibiteur de la Monoamine Oxydase irréversible non-sélectif.

Ces patients ont présenté un tableau évocateur d'un syndrome sérotoninergique (pouvant être confondu avec ou diagnostiqué comme un syndrome malin des neuroleptiques). La cyproheptadine ou le dantrolène peuvent être utiles chez ces patients. La symptomatologie d'une interaction médicamenteuse avec un IMAO comprend : hyperthermie, rigidité, myoclonies, 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 irréversible non-sélectif (voir rubrique 4.3). Etant donnée la durée d'action de 2 semaines de ce dernier, le traitement par fluoxétine ne peut être instauré que deux semaines après l'arrêt d'un IMAO irréversible non-sélectif. 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 irréversible non-sélectif.

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 et la 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 que hyperthermie, rigidité, myoclonies, dysautonomie avec possible fluctuation rapide des constantes vitales, modification de l'état mental avec syndrome confusionnel, irritabilité, agitation importante évoluant vers un délire et 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 entrant en phase 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 (tels que des hémorragies gynécologiques, des 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

Tout traitement antidépresseur expose à un risque de convulsions. Par conséquent, comme avec d'autres antidépresseurs, le traitement par la fluoxétine doit être instauré avec précaution chez les patients ayant des antécédents d'épilepsie. Le traitement sera interrompu chez tout patient présentant une crise d'épilepsie ou une augmentation de la fréquence des crises. La fluoxétine doit être évitée chez les patients présentant une épilepsie instable ; une surveillance étroite s'impose chez les patients présentant une épilepsie contrôlée (voir rubrique 4.5).

Electroconvulsivothérapie (ECT)

Quelques rares cas 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 aux patients qui développent ces symptômes.

Diabète

Chez les patients diabétiques, un traitement par ISRS est susceptible d'altérer le contrôle de la glycémie. Des hypoglycémies ont été rapportées en cours de traitement par fluoxétine, ainsi que des hyperglycémies à l'arrêt du traitement. Les doses d'insuline et/ou de traitement antidiabétique oral devront éventuellement être ajustées.

Fonction hépatique/rénale

La fluoxétine est largement métabolisée par le foie et éliminée par les reins. Une posologie inférieure à 20 mg/jour ou intermittente (un jour sur deux par exemple) est recommandée en cas d'insuffisance hépatique avérée. Au cours d'une étude clinique chez des patients présentant une insuffisance rénale sévère (DFG 10 ml/min) et dialysés, traités par fluoxétine à la posologie de 20 mg/jour pendant 2 mois, aucune différence des concentrations plasmatiques de fluoxétine ou norfluoxétine n'a été observée par rapport aux sujets-contrôle à fonction rénale normale.

Rash et réactions allergiques

Des rashs, des réactions anaphylactoïdes et des tableaux systémiques évolutifs, parfois graves (touchant la peau, les reins, le foie ou les poumons) ont été rapportés. L'arrêt de la fluoxétine s'impose dès l'apparition d'un rash ou de toute autre manifestation allergique pour laquelle aucune autre cause n'a pu être identifiée.

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.

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

Les symptômes de sevrage à l'arrêt du traitement sont fréquents, particulièrement lorsque l'arrêt est brutal (voir rubrique 4.8). Dans les essais cliniques, les effets indésirables à l'arrêt du traitement touchaient environ 60 % des patients dans chacun des deux groupes traités par fluoxétine ou par placebo. Ces effets indésirables étaient sévères dans 17 % des cas du groupe fluoxétine et 12 % des cas du groupe placebo.

Le risque de symptômes de sevrage peut dépendre de plusieurs facteurs, dont la durée du traitement, la posologie, ainsi que le rythme de diminution de la posologie. Les réactions les plus fréquentes rapportées étaient les suivantes : sensations vertigineuses, troubles sensoriels (incluant paresthésies), troubles du sommeil (incluant insomnie 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 suivant l'arrêt du traitement. Ils sont généralement spontanément résolutifs et disparaissent habituellement en 2 semaines, même si chez certains patients, ils peuvent se prolonger (2-3 mois ou plus). Il est donc conseillé de diminuer la posologie de FLUOXETINE SANDOZ progressivement sur une durée d'au moins une à deux semaines, selon les besoins du patient (voir rubrique 4.2 « Symptômes de sevrage à l'arrêt du traitement par FLUOXETINE SANDOZ »).

Mydriase

Des cas de mydriase ayant été rapportés avec la fluoxétine, la fluoxétine doit être prescrite avec prudence chez les patients présentant une augmentation de la pression intra-oculaire ou un risque de glaucome aigu à angle fermé.

FLUOXETINE SANDOZ 20 mg contient du lactose, du glucose, du sodium et de l'alcool benzylique

Ce médicament contient du lactose et du glucose. 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.

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé dispersible c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

Ce médicament contient 27 microgrammes d'alcool benzylique par comprimé dispersible. L'alcool benzylique peut provoquer des réactions allergiques. Les volumes élevés doivent être utilisés avec prudence et en cas de nécessité uniquement, en particulier chez les personnes atteintes d'insuffisance hépatique ou rénale et chez les femmes enceintes ou allaitantes en raison du risque d'accumulation et de toxicité (acidose métabolique).

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 traitement antidépresseur).

Associations contre-indiquées

+ 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 avec un Inhibiteur de la Monoamine Oxydase (IMAO) irréversible non-sélectif.

Ces patients ont présenté un tableau évocateur d'un syndrome sérotoninergique (pouvant être confondu avec ou diagnostiqué comme un syndrome malin des neuroleptiques). La cyproheptadine ou le dantrolène peuvent être utiles chez ces patients. La symptomatologie d'une interaction médicamenteuse avec un IMAO comprend : hyperthermie, rigidité, myoclonies, 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 irréversible non-sélectif (voir rubrique 4.3). Etant donné la durée d'action de 2 semaines de ce dernier, le traitement par fluoxétine ne peut être instauré que deux semaines après l'arrêt d'un IMAO irréversible non-sélectif.

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 irréversible non-sélectif.

+ Métoprolol utilisé dans l'insuffisance cardiaque

Risque de majoration de ses effets indésirables, avec notamment bradycardie excessive, par inhibition de son métabolisme par la fluoxétine (voir rubrique 4.3).

Associations déconseillées

+ Tamoxifène

Une interaction pharmacocinétique entre les inhibiteurs du CYP2D6 et le tamoxifène a été rapportée dans la littérature, montrant une diminution de 65-75 % des concentrations plasmatiques d'endoxifène, l'un des métabolites les plus actifs du tamoxifène. Dans certaines études, une diminution d'efficacité du tamoxifène a été rapportée lors de l'utilisation concomitante de certains antidépresseurs ISRS. Comme une diminution de l'effet du tamoxifène ne peut être exclue, l'association à des inhibiteurs puissants du CYP2D6 (y compris la fluoxétine) doit être évitée autant que possible (voir rubrique 4.4.).

+ Alcool

Au cours de tests spécifiques, la fluoxétine n'a pas entraîné d'élévation de l'alcoolémie ou d'augmentation des effets de l'alcool. Toutefois, l'alcool est déconseillé lors d'un traitement par ISRS.

+ IMAO-A y compris le linézolide et le chlorure de méthylthioninium (bleu de méthylène)

Risque de syndrome sérotoninergique incluant diarrhées, tachycardie, sudation, tremblements, confusion ou coma. Si l'utilisation concomitante de ces substances actives avec la fluoxétine ne peut être évitée, une surveillance clinique étroite doit être mise en place et les agents concomitants doivent être initiés aux doses recommandées les plus faibles (voir rubrique 4.4).

+ Méquitazine

Risque de majoration des effets indésirables de la méquitazine (tels que prolongation QT), par 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. Ceci doit être pris en compte lors de la surveillance clinique du patient et du contrôle des concentrations plasmatiques de phénytoïne.

+ Médicaments sérotoninergiques (lithium, tramadol, buprénorphine, triptans, tryptophane, sélégiline (IMAO-B), millepertuis (*Hypericum perforatum*))

De légers syndromes sérotoninergiques ont été rapportés lors de la prise concomitante d'ISRS et de médicaments ayant aussi un effet sérotoninergique. Par conséquent, l'utilisation concomitante de la fluoxétine avec ces médicaments doit se faire avec prudence et sous une surveillance clinique plus étroite et plus fréquente (voir rubrique 4.4).

+ Allongement de l'intervalle QT

Aucune étude pharmacocinétique et pharmacodynamique de la fluoxétine associée à des traitements allongeant l'intervalle QT n'a été réalisée. Un effet cumulatif de la fluoxétine et de ces traitements ne peut pas être exclu. Par conséquent, une prudence s'impose lors de l'administration concomitante de fluoxétine et de traitements allongeant l'intervalle QT, comme les antiarythmiques de Classe IA et III, les antipsychotiques (par exemple les dérivés de la phénothiazine, le pimozide, l'halopéridol), les antidépresseurs tricycliques, certains agents anti-microbiens (par exemple la sparfloxacine, la moxifloxacine, l'érythromycine IV, la pentamidine), les traitements antipaludiques, en particulier l'halofantrine, et certains antihistaminiques (astemizole, mizolastine) (voir rubriques 4.4, 4.8 et 4.9).

+ Médicaments perturbant l'hémostase (anticoagulants oraux, quel que soit leur mécanisme, antiagrégants plaquettaires y compris l'aspirine et les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS))

Risque d'augmentation des saignements. Une surveillance clinique et une surveillance plus fréquente de l'INR doit être réalisée avec les anticoagulants oraux. Un ajustement de leur dose durant le traitement par la fluoxétine et après son arrêt pourra être approprié (voir rubriques 4.4 et 4.8).

+ Cyproheptadine

Des cas individuels présentant une diminution de l'activité antidépressive de la fluoxétine ont été rapportés lorsqu'elle est utilisée en association avec la cyproheptadine.

+ Médicaments induisant une hyponatrémie

L'hyponatrémie est un effet indésirable de la fluoxétine. L'utilisation de la fluoxétine en association avec des agents hyponatrémiants (par exemple les diurétiques, la desmopressine, la carbamazépine et l'oxcarbazépine) peut conduire à une augmentation de ce risque (voir rubrique 4.8).

+ Médicaments abaissant le seuil épileptogène

Les convulsions sont un effet indésirable de la fluoxétine. L'utilisation de la fluoxétine en association avec des agents pouvant abaisser le seuil épileptogène (par exemple les antidépresseurs tricycliques, les autres inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRSs), les phénothiazines, les butyrophénones, la méfloquine, la chloroquine, le bupropion, le tramadol) peut conduire à une augmentation de ce risque.

+ Autres médicaments métabolisés par le CYP2D6

La fluoxétine est un puissant inhibiteur de l'enzyme CYP2D6, par conséquent l'association avec des médicaments métabolisés par ce même système enzymatique pourrait entrainer des interactions médicamenteuses, notamment avec ceux ayant un index thérapeutique étroit (tels que la flécaïne, le propafénone et le nébivolol) et ceux devant être titrés, mais également avec l'atomoxétine, la carbamazépine, les antidépresseurs tricycliques et la rispéridone. Le traitement par ces médicaments devra être initié ou ajusté à la dose minimale efficace. Cette précaution s'impose également si la fluoxétine a été prise au cours des 5 semaines précédentes.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Ce médicament contient de l'alcool benzylique (voir rubrique 4.4).

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 1000 grossesses. Dans la population générale, le risque d'HTAP est de 1 à 2 cas pour 1000 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 évènements 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 affecter 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

La fluoxétine n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable 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 psychoactif 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, 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. Tableau récapitulatif des effets indésirables

Le tableau ci-dessous présente les effets indésirables observés avec la 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 les adultes (n = 9297) et sont issues de la notification spontanée.

Estimation de fréquence : très fréquent (? 1/10), fréquent (? 1/100, 1/10), peu fréquent (? 1/1000, 1/100), rare (? 1/10 000, 1/1000) ou fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Fréquence indéterminée
Affections hématologiques et du système lymphatique				
			Thrombocytopénie. Neutropénie. Leucopénie.	
Affections du système immunitaire				
			Réaction anaphylactique. Maladie sérique.	
Affections endocriniennes				
			Sécrétion inappropriée d'hormone anti-diurétique.	
Troubles du métabolisme et de la nutrition				
	Baisse d'appétit[1].		Hyponatrémie.	
Affections psychiatriques				
Insomnie[2].	Anxiété. Nervosité. Impatiences. Tension. Baisse de la libido[3]. Troubles du sommeil. Rêves anormaux[4].	Dépersonnalisation. Exaltation de l'humeur. Humeur euphorique. Pensées anormales. Orgasmes anormaux[5]. Bruxisme. Pensées et comportement suicidaires[6].	Hypomanie. Manie. Hallucinations. Agitation. Attaques de panique. Confusion. Dysphémie. Agressivité.	
Affections du système nerveux				
Céphalées.	Trouble de l'attention. Sensations vertigineuses. Dysgueusie. Léthargie. Somnolence[7]. Tremblements.	Hyperactivité psychomotrice. Dyskinésie. Ataxie. Trouble de l'équilibre. Myoclonie. Troubles de la mémoire.	Convulsions. Akathisie. Syndrome buccolingual. Syndrome sérotoninergique.	
Affections oculaires				
	Vision floue.	Mydriase.		
Affections de l'oreille et du labyrinthe				
		Acouphènes.		
Affections cardiaques				
	Palpitations. Allongement de l'intervalle QT à l'ECG (QTcF ? 450 msec)[8].		Arythmie ventriculaire incluant des torsades de pointe.	

Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Fréquence indéterminée
Affections vasculaires				
	Bouffées vasomotrices[9].	Hypotension.	Vascularite. Vasodilatation.	
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales				
	Bâillements.	Dyspnée. Epistaxis.	Pharyngite. Atteintes pulmonaires (processus inflammatoires de différents types histologiques et /ou une fibrose)[10].	
Affections gastro-intestinales				
Diarrhées. Nausées.	Vomissements. Dyspepsie. Bouche sèche.	Dysphagie. Hémorragie gastro-intestinale[11].	Douleur de l'œsophage.	
Affections hépatobiliaires				
			Hépatites idiosyncrasiques.	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané				
	Eruption cutanée[12]. Urticaire. Prurit. Hyperhidrose.	Alopécie. Tendance accrue aux ecchymoses. Sueurs froides.	Œdème de Quincke. Ecchymoses. Réaction de photosensibilité. Purpura. Erythème polymorphe. Syndrome de Stevens-Johnson. Nécrolyse épidermique toxique (Syndrome de Lyell).	
Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif				
	Arthralgies.	Contractions musculaires.	Myalgies.	
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.	Galactorrhée. Hyperprolactinémie. Priapisme.	Hémorragie du post-partum[16].
Troubles généraux et anomalies au site d'administration				

Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Fréquence indéterminée
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, auto-mutilation intentionnelle, idées d'automutilation, comportement suicidaire, pensées suicidaires, tentative de suicide, pensées morbides, comportement d'automutilation. Ces symptômes peuvent être liés à la 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, atteinte pulmonaire inflammatoire.

[11] Inclut le plus fréquemment saignements gingivaux, hématémèse, hématochézie, rectorragie, diarrhée hémorragique, méléna et ulcère gastro-hémorragique.

[12] Inclut érythème, rash exfoliant, éruption sudorale, éruption cutanée, éruption érythémateuse, éruption folliculaire, éruption cutanée 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, méno-métrorragie, ménorragie, métrorragie, polyménorrhée, hémorragie post ménopausique, hémorragie utérine, hémorragie vaginale.

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

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

[17] Inclut asthénie.

c. Description de certains effets indésirables

Suicide/Idées suicidaires ou aggravation clinique

Des cas d'idées et de comportements suicidaires ont été rapportés durant le traitement par la 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 (TCAs). 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 FLUOXETINE SANDOZ n'est plus nécessaire (voir rubriques 4.2 et 4.4).

d. Population pédiatrique (voir rubriques 4.4 et 5.1)

Les effets indésirables qui ont été observés spécifiquement dans cette population ou avec une fréquence différente sont décrits ci-dessous. Les fréquences pour ces effets indésirables sont basées sur les études cliniques en pédiatrie (n = 610).

Des comportements de type suicidaire (tentatives de suicide et idées suicidaires), de type hostile (les effets indésirables rapportés étaient : colère, irritabilité, agressivité, agitation, hyperactivité), des cas de réactions maniaques, incluant manie et hypomanie (sans antécédents d'épisodes rapportés chez ces patients) et des 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 été rapportés au cours de l'expérience clinique (voir également rubrique 5.1).

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

Des cas isolés d'effets indésirables suggérant des retards de maturation sexuelle ou une dysfonction sexuelle ont été rapportés lors de l'utilisation clinique en pédiatrie (voir également 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 : https://signalement.social-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 (incluant des troubles du rythme nodal et des arythmies ventriculaires) ou des modifications de l'ECG indiquant un allongement de l'intervalle QTc, à l'arrêt cardiaque (incluant de très rares cas de torsades de pointe), atteinte pulmonaire et troubles du système nerveux central pouvant aller de l'agitation jusqu'au coma. Les cas de décès attribués au surdosage par la fluoxétine seule ont été extrêmement rares.

Prise en charge

Une surveillance cardiaque et des fonctions vitales sont recommandées en complément d'un traitement symptomatique. 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 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 SELECTIFS DE LA RECAPTURE DE LA SEROTONINE, 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 alpha1, alpha2 et beta-adrénergiques, sérotoninergiques, dopaminergiques, histaminergiques$_1$, muscariniques$_2$ et les récepteurs de l'acide gamma-aminobutyrique (GABA).

Efficacité et sécurité clinique

Episode 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 un taux de réponse (défini par une diminution de 50 % du score de l'HAM-D) et de rémission significativement supérieur, comparativement au placebo.

Relation effet-dose

Dans les études à dose fixe chez des patients souffrant d'épisode dépressif majeur, on observe une courbe dose-réponse aplatie, qui n'évoque aucun avantage en terme d'efficacité à utiliser des doses supérieures aux doses recommandées. Toutefois, l'expérience clinique montre que l'augmentation posologique peut être bénéfique pour 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 il a été observé que des posologies supérieures (40 à 60 mg/jour) donnaient un taux de réponse supérieur. Les études cliniques réalisées à long terme (trois études à court terme en phase d'extension et une étude portant sur la prévention de la rechute) n'ont pas confirmé 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, des vomissements et/ou prise 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 de 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

Episodes dépressifs majeurs

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 (critères 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, p 0,001.

Effets sur la croissance, voir rubriques 4.4 et 4.8

Dans une étude clinique de 19 semaines, les patients pédiatriques traités par la fluoxétine ont moins grandi (en moyenne, -1,1 cm en taille ; p = 0,004) et ont pris moins de poids (en moyenne -1,1 kg en poids ; p = 0,008) versus le groupe placebo.

Dans une étude observationnelle rétrospective avec groupe témoin apparié, d'une durée moyenne d'exposition à la fluoxétine de 1,8 années, les patients pédiatriques traités par la fluoxétine n'ont présenté aucune différence en termes de croissance ajustée par rapport à la croissance attendue en taille du groupe témoin apparié non traité (0,0 cm, p = 0,9673).

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

La fluoxétine est bien absorbée 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 particulières

Sujet âgé

Les paramètres pharmacocinétiques ne sont pas modifiés chez le sujet âgé en bonne santé comparativement au sujet 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 la 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 moins fréquente doit être envisagée.

Insuffisant rénal

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, aucun effet cancérogène ou mutagène n'a été mis en évidence.

Etudes chez l'animal adulte

Dans une étude de reproduction chez le rat sur 2 générations, la fluoxétine n'a pas entrainé 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.

Etudes 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 jeunes rats « CD » âgés de 21 à 90 jours a conduit à une dégénérescence et une nécrose testiculaire irréversible, une vacuolisation de l'épithélium épididymaire, une immaturité et une inactivité 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 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.

A 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.

A la dose de 3 mg/kg/jour, les taux plasmatiques obtenus chez l'animal 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 de 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 monohydraté, cellulose microcristalline, amidon de maïs prégélatinisé, crospovidone, croscarmellose sodique, silice colloïdale anhydre, saccharine de sodium, cyclamate de sodium, stéarate de magnésium.

Arôme prune (contient du glucose, du dioxyde de silicone, du 1-2 propylène glycol, et de l'alcool benzylique).

Arôme menthe poivrée (contient de la maltodextrine, de la gomme arabique).

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

4 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

Pas de précautions particulières de conservation.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Les comprimés dispersibles sont conditionnés sous plaquettes Aluminium/Aluminium et insérées dans un étui en carton.

Présentations : 7, 10, 14, 20, 28, 30, 60, 70, 100 et 100 x 1 comprimés dispersibles.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

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

SANDOZ

49 AVENUE GEORGES POMPIDOU
92300 LEVALLOIS-PERRET

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

- 34009 377 149 4 5 : 7 comprimés sous plaquettes (Aluminium/Aluminium).
- 34009 377 150 2 7 : 10 comprimés sous plaquettes (Aluminium/Aluminium).
- 34009 377 151 9 5 : 14 comprimés sous plaquettes (Aluminium/Aluminium).
- 34009 377 152 5 6 : 20 comprimés sous plaquettes (Aluminium/Aluminium).
- 34009 377 153 1 7 : 28 comprimés sous plaquettes (Aluminium/Aluminium).
- 34009 377 154 8 5 : 30 comprimés sous plaquettes (Aluminium/Aluminium).
- 34009 377 155 4 6 : 60 comprimés sous plaquettes (Aluminium/Aluminium).
- 34009 570 111 5 4 : 70 comprimés sous plaquettes (Aluminium/Aluminium).
- 34009 570 112 1 5 : 100 comprimés sous plaquettes (Aluminium/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.