MONOGRAPHIE DE PRODUIT

PrPROZAC®
chlorhydrate de fluoxétine
Capsules à 10 mg et à 20 mg

Antidépresseur/Antiobsessionnel/Antiboulimique

© Eli Lilly Canada Inc.
3650, avenue Danforth
Toronto (Ontario) M1N 2E8
1-888-545-5972
www.lilly.ca

Date de révision :
6 décembre 2011

N° de contrôle : 146251

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ 3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT 3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE 3
CONTRE-INDICATIONS 4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS 5
EFFETS INDÉSIRABLES 13
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES 22
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION 26
SURDOSAGE 28
ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE 30
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ 32
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT 33
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES 34
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES 34
ESSAIS CLINIQUES 35
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE 35
TOXICOLOGIE 36
RÉFÉRENCES 42
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR 46

[Pr]PROZAC®
chlorhydrate de fluoxétine
Capsules à 10 mg et à 20 mg

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et teneur	Ingrédients non médicinaux
orale	capsules/10 mg et 20 mg	Les capsules de PROZAC à 10 mg et à 20 mg renferment de l'alcool benzylique, du butylparabène, du carboxyméthylcellulose sodique, de l'acide édétique calcique disodique, du colorant F D & C bleu n° 1, de la gélatine, de l'oxyde ferrique jaune, du méthylparabène, du propylparabène, du silicone, du propionate de sodium, du laurylsulfate de sodium, de l'amidon et de l'anhydride titanique. PROZAC ne contient ni gluten, ni lactose, ni sulfite, ni tartrazine.

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

Adultes
Dépression
PROZAC (fluoxétine) est indiqué dans le soulagement symptomatique du trouble dépressif majeur (TDM).

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

Trouble obsessionnel-compulsif
PROZAC est indiqué dans le traitement symptomatique du trouble obsessionnel-compulsif (TOC).

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

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

Usage prolongé de PROZAC : L'efficacité de PROZAC à long terme, c'est-à-dire pendant plus de

16 semaines pour la boulimie et plus de 13 semaines pour le trouble obsessionnel-compulsif, n'a pas été systématiquement évaluée dans des essais contrôlés. Le médecin qui choisit d'utiliser PROZAC dans ces indications pendant des périodes prolongées doit donc réévaluer régulièrement l'utilité à long terme de l'agent pour le patient.

Gériatrie (≥ 60 ans) : Les études cliniques et l'expérience acquise permettent de croire en des différences d'innocuité ou d'efficacité chez les personnes âgées, et une brève discussion de ces différences se trouve dans les sections appropriées (MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Cas particuliers : Gériatrie; POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Pédiatrie (< 18 ans) : PROZAC n'est pas indiqué chez les patients de moins de 18 ans. Voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Généralités : Association possible avec des modifications comportementales et émotionnelles, y compris les blessures volontaires; voir aussi la section EFFETS INDÉSIRABLES, Effets possibles sur la croissance des enfants.

CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité : PROZAC (fluoxétine) est contre-indiqué chez les patients ayant une hypersensibilité connue au médicament ou aux excipients du produit. Pour la liste complète, voir section FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.

Inhibiteurs de la monoamine-oxydase : Chez des patients recevant un inhibiteur du recaptage de la sérotonine (ISRS) en association avec un inhibiteur de la monoamine-oxydase (IMAO), des réactions graves, parfois mortelles (y compris hyperthermie, rigidité, myoclonie, instabilité autonome accompagnée de fluctuations rapides possibles des signes vitaux et changements de l'état mental comprenant agitation extrême entraînant délire et coma) ont été signalées. Ces réactions ont également été signalées chez des patients ayant abandonné depuis peu le traitement par un ISRS pour en commencer un autre par un IMAO. Dans certains cas, des signes évocateurs d'un syndrome malin des neuroleptiques ont été observés, par exemple le syndrome sérotoninergique. PROZAC ne doit pas être administré en concomitance avec un IMAO (y compris le linézolide, un antibiotique, et le chlorure de méthylthionine [bleu de méthylène], un colorant thiazinique, des exemples moins connus d'IMAO) dans les 14 jours suivant l'arrêt de l'IMAO.

En raison de la longue demi-vie d'élimination de la fluoxétine et de ses principaux métabolites, il faut attendre au moins 5 semaines après l'arrêt du traitement par PROZAC avant d'instaurer un traitement par un IMAO. Quelques rapports semblent indiquer que l'administration de dantrolène (Dantrium®) par voie intraveineuse ou de cyproheptadine (Periactin®) par voie orale peut être utile aux patients qui manifestent les réactions en question. Voir section INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.

Thioridazine : La thioridazine ne doit pas être administrée en concomitance avec PROZAC ou pendant un minimum de 5 semaines après l'arrêt du traitement par PROZAC, et PROZAC ne doit pas être administré dans les 2 semaines suivant l'arrêt du traitement par la thioridazine.

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

Cet effet semble dépendre de la dose.

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

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

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

Pédiatrie : Données d'essais cliniques contrôlés par placebo
Des analyses récentes des bases de données sur l'innocuité provenant d'essais cliniques contrôlés par placebo portant sur les inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS) et des antidépresseurs plus récents suggèrent que l'emploi de ces médicaments chez les patients âgés de moins de 18 ans pourrait être associé à des modifications comportementales et émotionnelles, y compris un risque plus élevé d'idées et de comportements suicidaires par rapport au placebo.

Les faibles dénominateurs dans la base de données des essais cliniques, en plus de la variabilité des taux obtenus avec le placebo, empêchent d'arriver à des conclusions fiables sur les profils relatifs d'innocuité de ces médicaments.

Adultes et enfants : Données additionnelles
Il existe des rapports d'essais cliniques et de post-commercialisation portant sur les ISRS et les antidépresseurs plus récents, signalant chez les enfants et les adultes des effets indésirables de type agitation grave parallèlement à des blessures infligées à soi-même ou aux autres. Les manifestations de type agitation comprennent : acathisie, agitation, désinhibition, labilité émotionnelle, hostilité, comportement agressif, dépersonnalisation. Dans certains cas, ces manifestations se sont produites plusieurs semaines après le début du traitement.

Il est recommandé d'effectuer une surveillance clinique rigoureuse des idées suicidaires ou d'autres indicateurs de risques de comportement suicidaire chez les patients de tout âge, y compris la surveillance des modifications comportementales et émotionnelles.

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

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

Répercussions de la longue demi-vie d'élimination de la fluoxétine
Étant donné la longue demi-vie d'élimination de la fluoxétine et de son principal métabolite actif, la norfluoxétine, une modification de la posologie ne sera pas reflétée dans les concentrations plasmatiques avant plusieurs semaines, ce qui influe sur le dosage et l'arrêt du traitement (voir les sections ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION). Même quand on arrête l'administration, la substance active persiste dans l'organisme pendant plusieurs semaines en raison de la longue demi-vie d'élimination de la fluoxétine et de la norfluoxétine. Ceci peut avoir des répercussions quand on doit abandonner l'administration du médicament ou quand le patient reçoit des médicaments qui peuvent avoir des interactions avec la fluoxétine et la norfluoxétine après l'arrêt du traitement par PROZAC.

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

Selon des rapports de cas signalés après la commercialisation, certains nouveau-nés ayant été exposés, vers la fin du troisième trimestre de la grossesse, à PROZAC, à d'autres ISRS (inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine) ou à des antidépresseurs plus récents ont présenté des complications nécessitant une hospitalisation prolongée, une assistance respiratoire et l'alimentation par sonde. De telles complications peuvent survenir dès l'accouchement. Avant de traiter une femme enceinte par PROZAC durant le troisième trimestre de sa grossesse, le médecin devrait soupeser attentivement les risques potentiels et les bienfaits du traitement. Voir les sections MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Cas particuliers : Femmes enceintes et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.

Variation de poids
Une perte de poids significative, surtout chez les patients maigres et les personnes âgées, peut représenter un effet indésirable du traitement par PROZAC. PROZAC doit être administré avec prudence dans les

cas d'anorexie mentale et uniquement si les bienfaits prévus (p. ex. traitement de la dépression qui accompagne l'anorexie) l'emportent largement sur le risque possible de perte de poids.

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

Réactions allergiques (éruptions et phénomènes associés)
Pendant les essais de précommercialisation réalisés auprès de 10 782 patients, environ 7 % ont eu divers types d'éruption ou d'urticaire, ou les deux. Parmi ces patients, presque un tiers ont abandonné le traitement en raison de l'éruption ou des signes et symptômes généralisés associés à l'éruption. Les signes cliniques signalés en association avec ces réactions allergiques sont notamment éruption, fièvre, leucocytose, arthralgie, œdème, syndrome du canal carpien, détresse respiratoire, lymphadénopathie, protéinurie et légère augmentation des transaminases. Dans la plupart des cas, la situation s'est améliorée rapidement avec l'arrêt du traitement par la fluoxétine ou l'instauration d'un traitement d'appoint par des antihistaminiques ou des stéroïdes. Tous les patients se sont rétablis complètement.

Pendant les essais cliniques de précommercialisation, on sait que 2 patients ont présenté une maladie cutanée généralisée grave. Le diagnostic est resté équivoque dans les deux cas, mais on pensait que, dans un cas, il s'agissait d'une vascularite leucocytoclasique et, dans l'autre, d'une desquamation grave attribuée à une vascularite ou à un érythème polymorphe. D'autres patients ont eu des manifestations généralisées rappelant la maladie sérique.

Depuis la mise sur le marché de la fluoxétine, des réactions généralisées, possiblement liées à la vascularite, dont le syndrome de type lupus, sont survenues chez des patients ayant eu des éruptions. Ces réactions sont rares, mais elles peuvent être graves et s'étendre aux poumons, aux reins ou au foie. La mortalité a été signalée en association avec ces phénomènes généralisés.

Des réactions anaphylactoïdes, y compris bronchospasme, œdème de Quincke, laryngospasme et urticaire se manifestant seule ou accompagnée d'autres réactions, ont été signalées.

Des troubles pulmonaires, y compris des processus inflammatoires d'histopathologie variée ou la fibrose, ont été signalés rarement. La dyspnée était le seul symptôme précurseur accompagnant ces troubles.

On ignore si ces manifestations généralisées et les éruptions ont une cause sous-jacente commune ou relèvent d'étiologies ou de processus pathogènes différents. Par ailleurs, on n'a pas identifié de cause immunologique sous-jacente spécifique de ces réactions. On doit arrêter l'administration de PROZAC dès l'apparition d'éruptions ou d'autres réactions possiblement allergiques auxquelles une autre cause ne peut être associée. Une grande prudence s'impose lorsque les patients ont des antécédents d'allergie.

Les PRÉCAUTIONS additionnelles qui suivent apparaissent en ordre alphabétique.

Carcinogenèse et mutagenèse
Voir partie II, section TOXICOLOGIE pour les données chez des animaux.

Cardiovasculaire

PROZAC n'a pas été évalué ou utilisé de façon suffisante chez les sujets ayant des antécédents récents d'infarctus du myocarde ou de cardiopathie instable. Les patients présentant ces diagnostics ont été exclus des études cliniques de précommercialisation. L'évaluation rétrospective des électrocardiogrammes dans certaines de ces études n'a pas indiqué d'anomalies de la conduction entraînant un bloc cardiaque. La fréquence cardiaque moyenne a été réduite d'environ 3 battements/minute.

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

Comorbidité
L'expérience clinique avec PROZAC en cas de maladies généralisées concomitantes est limitée et le médicament doit donc être utilisé avec prudence chez ces patients, tout particulièrement ceux qui ont des maladies ou des problèmes pouvant altérer le métabolisme du médicament ou les réponses hémodynamiques.

Dépendance
Arrêt du traitement par PROZAC (essais cliniques et post-commercialisation)
On doit surveiller l'apparition de tout symptôme pouvant accompagner l'arrêt du traitement (p. ex. céphalées, insomnie, paresthésie, nervosité, anxiété, nausées, transpiration, engourdissement, étourdissement, énervement, asthénie ou tout autre symptôme de portée clinique.)

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

Risque de dépendance
On n'a pas étudié de façon systématique, ni chez l'animal ni chez l'humain, le potentiel de PROZAC en ce qui concerne le risque d'abus, la tolérance ou la dépendance physique. Les médecins doivent donc évaluer attentivement les antécédents d'abus de médicaments des patients et suivre de près ces patients, le cas échéant, pour déceler tout signe d'utilisation abusive de PROZAC.

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

Troubles oculaires
Glaucome à angle fermé

On a signalé des cas de mydriase reliés à la fluoxétine; par conséquent, des précautions s'imposent lorsque la fluoxétine est prescrite à des patients présentant une pression intraoculaire élevée ou un risque de glaucome à angle fermé aigu.

Hématologique

Saignement anormal

Les ISRS et les ISRN, dont la fluoxétine, peuvent augmenter le risque de saignements, y compris les saignements gastro-intestinaux. La prise concomitante d'acide acétylsalicylique, d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), de warfarine et d'autres anticoagulants peut accroître ce risque. Des observations de cas et des études épidémiologiques (de type cas-témoin ou de cohortes) ont révélé l'existence d'un lien entre l'utilisation de médicaments qui nuisent au recaptage de la sérotonine et la survenue de saignements gastro-intestinaux. On a signalé que des cas de saignements variant de l'ecchymose, de l'hématome, de l'épistaxis et de la pétéchie allant jusqu'à l'hémorragie mettant la vie en danger étaient associés à un traitement par des ISRS et des ISRN.

La prudence s'impose chez les patients prenant des ISRS et des ISRN, particulièrement en concomitance avec des médicaments connus pour agir sur la fonction plaquettaire (p. ex. les anticoagulants, les inhibiteurs de l'agrégation plaquettaire, l'acide acétylsalicylique et les AINS), de même que chez les patients qui ont des antécédents de troubles hémorragiques ou qui présentent des facteurs prédisposants (p. ex. thrombocytopénie) (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Médicaments qui nuisent à l'hémostase).

Hépatique/biliaire/pancréatique

Insuffisance hépatique

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

Neurologique

Crises convulsives

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

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

Syndrome sérotoninergique/syndrome malin des neuroleptiques

Dans de rares cas, des manifestations évoquant un syndrome sérotoninergique ou un syndrome malin des neuroleptiques sont survenues pendant un traitement par des ISRS, y compris PROZAC, surtout quand il était donné en association avec un autre médicament sérotoninergique ou un neuroleptique. Comme ces syndromes peuvent entraîner des états susceptibles de menacer la vie, il faut cesser le traitement par PROZAC et commencer un traitement symptomatique de soutien s'il survient de telles

manifestations (c'est-à-dire un ensemble de symptômes, par exemple hyperthermie, rigidité, myoclonie, instabilité autonome accompagnée de fluctuations rapides possibles des signes vitaux, changements de l'état mental tels que confusion, irritabilité, agitation extrême progressant vers le délire et le coma). En raison du risque de syndrome sérotoninergique et de syndrome malin des neuroleptiques, PROZAC ne doit pas être administré en concomitance avec un IMAO (y compris le linézolide, un antibiotique, et le chlorure de méthylthionine [bleu de méthylène], un colorant thiazinique, des exemples moins connus d'IMAO) ou un précurseur de la sérotonine (comme le L-tryptophane ou l'oxitriptan), et son association avec un autre médicament sérotoninergique (les triptans, certains antidépresseurs tricycliques, le lithium, le tramadol, le millepertuis) impose la prudence à cause du risque de syndrome sérotoninergique (voir CONTRE-INDICATIONS et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

Psychiatrique

Risque de suicide

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

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

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

La concomitance entre la dépression et d'autres troubles psychiatriques étant bien connue, les précautions qui s'appliquent au traitement de la dépression s'appliquent également au traitement des autres troubles psychiatriques (voir section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Généralités : Association possible avec des modifications comportementales et émotionnelles, y compris les blessures volontaires).

Activation de manie ou d'hypomanie

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

Un épisode dépressif majeur peut être la première manifestation d'un trouble bipolaire. Or les patients

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

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

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

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

Lors de 2 essais contrôlés d'une durée de 6 semaines menés auprès de personnes âgées d'au moins 60 ans, 10 des 323 patients sous fluoxétine et 6 des 327 sous placebo ont eu une baisse des concentrations de sodium sérique au-dessous des valeurs de référence; cette différence n'était pas statistiquement significative. La concentration la plus faible enregistrée chez un patient sous fluoxétine était de 129 mmol/L. Les diminutions observées n'étaient pas cliniquement significatives.

Populations particulières

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

Voir aussi les sections MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Utilisation de Prozac durant la grossesse : Effets sur les nouveau-nés et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.

Risque possible de malformations cardiovasculaires chez le nouveau-né associé à l'exposition aux ISRS pendant le premier trimestre de la grossesse
Les résultats d'un certain nombre d'études épidémiologiques portant sur l'issue de la grossesse après une exposition à des antidépresseurs pris par la mère au début de la grossesse ont été contradictoires, certains révélant l'absence d'augmentation du risque de malformations lié à l'exposition à la

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

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

Risque d'hypertension artérielle pulmonaire persistante du nouveau-né et exposition aux ISRS (y compris la fluoxétine)
L'exposition aux ISRS, y compris PROZAC, vers la fin de la grossesse pourrait entraîner un risque accru d'hypertension artérielle pulmonaire persistante du nouveau-né. L'hypertension artérielle pulmonaire persistante du nouveau-né survient chez 1 ou 2 nouveau-nés vivants sur 1 000 dans la population générale et est associée à une morbidité et à une mortalité néonatale importante. Lors d'une étude cas-témoins rétrospective incluant 377 femmes qui avaient donné naissance à des nourrissons atteints d'hypertension artérielle pulmonaire persistante et 836 femmes qui avaient accouché de nourrissons en bonne santé, le risque d'hypertension artérielle pulmonaire persistante était environ 6 fois plus élevé chez les nourrissons exposés aux ISRS après la 20e semaine de gestation comparativement aux nourrissons qui n'avaient pas été exposés à des antidépresseurs pendant la grossesse. Une étude menée chez 831 324 nourrissons nés en Suède de 1997 à 2005 a révélé un rapport de risque d'hypertension artérielle pulmonaire persistante du nouveau-né de 2,4 (IC à 95 % : 1,2-4,3) lié à la prise signalée par la mère d'ISRS « au début de la grossesse » et de 3,6 (IC à 95 % : 1,2-8,3) lié à la prise signalée par la mère d'ISRS « au début de la grossesse » et à la prise « vers la fin de la grossesse » d'un ISRS qui avait été prescrit avant la grossesse.

Femmes qui allaitent
<u>Allaitement</u>

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

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

Pédiatrie (< *18* ans)
PROZAC n'est pas indiqué chez les patients de moins de 18 ans. Voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Généralités : Association possible avec des modifications comportementales et émotionnelles, y compris les blessures volontaires. Voir aussi la section EFFETS INDÉSIRABLES, Effets possibles sur la croissance des enfants.

Gériatrie (≥ 60 ans)
L'évaluation des patients de plus de 60 ans ayant reçu PROZAC à 20 mg/jour n'a pas démontré un profil de manifestations indésirables inhabituel par rapport à celui observé chez des sujets plus jeunes. Mais ces données ne suffisent pas pour éliminer la possibilité de différences lors de l'administration prolongée à des personnes âgées, particulièrement si elles ont des maladies systémiques ou reçoivent plusieurs médicaments pour le traitement de maladies concomitantes. Voir les sections INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables

Effets indésirables fréquemment observés
Dans les essais cliniques, les manifestations indésirables le plus fréquemment observées en association avec l'emploi de PROZAC (fluoxétine) et non observées à la même incidence parmi les patients recevant un placebo ont été : les plaintes relevant du système nerveux central, notamment les maux de tête, la nervosité, l'insomnie, la somnolence, la fatigue ou l'asthénie, l'anxiété, les tremblements et les étourdissements ou la sensation ébrieuse; les plaintes digestives, notamment les nausées, la diarrhée, la sécheresse de la bouche et l'anorexie; et la transpiration excessive.

Manifestations indésirables qui ont entraîné l'abandon du traitement
Parmi les quelque 4 000 patients qui ont reçu PROZAC dans les essais cliniques nord-américains, 15 % ont abandonné le traitement en raison de manifestations indésirables. Les manifestations qui ont le plus souvent entraîné l'arrêt du traitement dans les essais sur la dépression chez les adultes et les personnes âgées étaient de nature psychiatrique, essentiellement nervosité, anxiété et insomnie; de

nature digestive, essentiellement nausées; relevant du système nerveux, essentiellement étourdissements, asthénie et maux de tête; de nature cutanée, essentiellement éruptions et prurit.

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

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

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

Dans les pays où l'agent est déjà commercialisé, les effets indésirables potentiellement graves suivants ont été signalés : interactions avec les inhibiteurs de la MAO et peut-être d'autres médicaments, réactions allergiques, réactions cardiovasculaires, syndrome d'antidiurèse inappropriée et grand mal. Des décès et des incidents menaçant la vie du patient ont été associés avec certains de ces effets, bien qu'on n'ait pas nécessairement établi de relation causale entre PROZAC et ces effets.

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

Effets indésirables du médicament au cours des essais cliniques
Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui y sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux constatés dans les essais cliniques d'un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables d'un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour déterminer les effets indésirables des médicaments et en calculer les taux approximatifs.

En date du 8 mai 1995, 10 782 patients présentant divers diagnostics avaient reçu des doses multiples

de PROZAC au cours d'essais cliniques menés aux États-Unis. Les manifestations indésirables ont été notées par les chercheurs cliniques au moyen de la terminologie descriptive de leur choix. Il n'est donc pas possible de fournir une estimation fiable de la proportion de sujets éprouvant des manifestations indésirables sans tout d'abord regrouper les manifestations de même type en un nombre limité (c.-à-d., réduit) de catégories normalisées.

Adultes

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

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

Tableau 1 : Incidence des manifestations indésirables liées au traitement, lors d'essais comparant la fluoxétine à un placebo, selon l'indication

% de patients signalant la manifestation								
	DÉPRESSION* (Adultes)		**DÉPRESSION (Personnes âgées)**		**TOC***		**BOULIMIE***	
Système organique/ effet indésirable	Fluoxétine (n = 1 728)	Placebo (n = 975)	Fluoxétine (n = 335)	Placebo (n = 336)	Fluoxétine (n = 266)	Placebo (n = 89)	Fluoxétine (n = 450)	Placebo (n = 267)
Système nerveux								
Maux de tête	--	--	28	24	--	--	--	--
Nervosité	14	9	12	7	14	15	11	5
Insomnie	16	9	18	12	28	22	33	13
Somnolence	13	6	9	6	17	7	13	5
Anxiété	12	7	13	8	14	7	15	9
Tremblements	10	3	8	4	9	1	13	1
Étourdissements	--	--	11	10	--	--	--	--
Baisse de la libido	3	0	--	--	11	2	5	1
Rêves anormaux	1	1	--	--	5	2	5	3
Appareil digestif								
Nausées	21	9	17	7	26	13	29	11
Diarrhée	--	--	14	9	--	--	--	--
Sécheresse de la bouche	10	7	7	5	12	3	9	6

% de patients signalant la manifestation								
Système organique/ effet indésirable	**DÉPRESSION* (Adultes)**		**DÉPRESSION (Personnes âgées)**		**TOC***		**BOULIMIE***	
	Fluoxétine (n = 1 728)	Placebo (n = 975)	Fluoxétine (n = 335)	Placebo (n = 336)	Fluoxétine (n = 266)	Placebo (n = 89)	Fluoxétine (n = 450)	Placebo (n = 267)
Anorexie	11	2	11	2	17	10	8	4
Dyspepsie	7	5	11	5	10	4	10	6
Constipation	--	--	7	6	--	--	--	--
Flatulence	--	--	7	2	--	--	--	--
Peau et annexes								
Transpiration	8	3	7	3	7	0	8	3
Rash	4	3	--	--	6	3	4	4
Organisme pris dans sa totalité								
Asthénie	9	5	13	10	15	11	21	9
Syndrome grippal	3	4	--	--	10	7	8	3
Douleurs lombaires	--	--	7	9	--	--	--	--
Douleurs abdominales	--	--	6	6	--	--	--	--
Myalgie	--	--	3	5	--	--	--	--
Appareil respiratoire								
Rhinite	--	--	9	14	--	--	--	--
Pharyngite	3	3	--	--	11	9	10	5
Sinusite	1	4	3	7	5	2	6	4
Bâillements	--	--	--	--	7	--	11	--
Appareil cardiovasculaire								
Vasodilatation	3	2	--	--	5	0	2	1
Appareil urogénital								
Éjaculation anormale†	--	--	--	--	7	--	7	--
Impuissance†	2	--	--	--	--	--	7	--

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

-- Incidence inférieure à 1 %

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

Le Tableau 2 énumère les manifestations indésirables liées au traitement qui sont survenues chez 2 % ou plus des patients traités par PROZAC et dont l'incidence était plus importante qu'avec le placebo au cours des essais cliniques contrôlés menés aux États-Unis et comparant PROZAC à un placebo dans le traitement de la dépression, du trouble obsessionnel-compulsif ou de la boulimie. Le Tableau 2 affiche les données combinées des études présentées séparément par indication au Tableau 1.

Tableau 2 : Incidence des manifestations indésirables liées au traitement, lors d'essais

comparant la fluoxétine à un placebo, pour toutes les indications

% de patients signalant la manifestation		
	Dépression, TOC et boulimie combinés	
Système organique/effet indésirable*	**PROZAC (n = 2 444)**	**Placebo (n = 1 331)**
Organisme pris dans sa totalité		
Maux de tête	21	20
Asthénie	12	6
Syndrome grippal	5	4
Fièvre	2	1
Appareil cardiovasculaire		
Vasodilatation	3	1
Palpitation	2	1
Appareil digestif		
Nausées	23	10
Diarrhée	12	8
Anorexie	11	3
Sécheresse de la bouche	10	7
Dyspepsie	8	5
Flatulence	3	2
Vomissements	3	2
Troubles métaboliques et nutritionnels		
Perte de poids	2	1
Système nerveux		
Insomnie	20	11
Anxiété	13	8
Nervosité	13	9
Somnolence	13	6
Étourdissements	10	7
Tremblements	10	3
Baisse de la libido	4	--
Appareil respiratoire		
Pharyngite	5	4
Bâillements	3	--
Peau et annexes		
Transpiration	8	3
Rash	4	3

% de patients signalant la manifestation		
	Dépression, TOC et boulimie combinés	
Système organique/effet indésirable*	**PROZAC (n = 2 444)**	**Placebo (n = 1 331)**
Prurit	3	2
Organes des sens		
Troubles de la vue	3	1

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

-- Incidence inférieure à 1 %.

Le Tableau 3 énumère les manifestations indésirables associées à l'interruption du traitement par PROZAC (incidence d'au moins 1 % et incidence au moins 2 fois plus élevée qu'avec le placebo dans les essais cliniques ne recueillant que les manifestations primaires associées à l'arrêt du traitement) dans les cas de dépression, de trouble obsessionnel-compulsif et de boulimie. Pour les symptômes associés à l'interruption de PROZAC dans les essais cliniques et après sa commercialisation, voir section EFFETS INDÉSIRABLES : Effets indésirables du médicament signalés après sa commercialisation.

Tableau 3 : Manifestations indésirables associées à l'abandon du traitement par PROZAC

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

<u>Dysfonction sexuelle chez l'homme et la femme avec les ISRS</u>

Bien que les changements dans le désir sexuel, les performances et la satisfaction sexuelles soient souvent des manifestations d'un trouble psychiatrique, ils peuvent aussi être la conséquence d'un traitement médicamenteux. En particulier, des données suggèrent que les ISRS peuvent provoquer de telles expériences sexuelles négatives.

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

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

Manifestations indésirables liées au traitement

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

Les manifestations sont de plus réparties par système organique et leur fréquence s'établit comme suit : manifestations indésirables fréquentes observées une ou plusieurs fois chez au moins 1 patient sur 100; manifestations peu fréquentes observées chez moins de 1 patient sur 100, mais au moins 1 patient sur 1 000; manifestations rares observées chez moins de 1 patient sur 1 000.

Organisme pris dans sa totalité

Manifestations fréquentes : frissons.

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

Rares : syndrome abdominal aigu, hypothermie, blessure intentionnelle, syndrome malin des neuroleptiques‡, réaction de photosensibilisation.

*caractérisé par une concentration de manifestations cliniques du changement de l'état mental et de l'activité neuromusculaire, conjointement avec une dysfonction du système nerveux autonome.

Appareil cardiovasculaire

Manifestations fréquentes : hémorragie, hypertension.

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

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

Appareil digestif

Manifestations fréquentes : augmentation de l'appétit, nausées et vomissements.

Peu fréquentes : stomatite aphteuse, calculs biliaires, colite, dysphagie, éructation, œsophagite, gastrite, gastro-entérite, glossite, hémorragie gingivale, hyperchlorhydrie, augmentation de la

salivation, résultats anormaux des épreuves de la fonction hépatique, méléna, ulcération buccale, nausée ou vomissement ou diarrhée, ulcère gastrique, stomatite, soif.
Rares : douleur biliaire, diarrhée sanguinolente, cholécystite, ulcère duodénal, entérite, ulcère de l'œsophage, incontinence fécale, hémorragie gastro-intestinale, hématémèse, hémorragie du côlon, hépatite, obstruction intestinale, stéatose hépatique, douleur à l'œsophage, pancréatite, ulcère gastro-duodénal, hémorragie rectale, hypertrophie des glandes salivaires, ulcère gastrique hémorragique, œdème de la langue.

Système endocrinien
Manifestations peu fréquentes : hypothyroïdie.
Rares : acidose diabétique, diabète sucré.

Système sanguin et lymphatique
Manifestations peu fréquentes : anémie, ecchymoses.
Rares : dyscrasie sanguine, anémie hypochrome, leucopénie, lymphœdème, lymphocytose, pétéchie, purpura, thrombocythémie, thrombocytopénie.

Manifestations métaboliques et nutritionnelles
Fréquentes : prise de poids.
Peu fréquentes : déshydratation, œdème généralisé, goutte, hypercholestérolémie, hyperlipémie, hypokaliémie, œdème périphérique.
Rares : intolérance à l'alcool, hausse de la phosphatase alcaline, hausse de l'azote uréique du sang, hausse de la créatine-phosphokinase, hyperkaliémie, hyperuricémie, hypocalcémie, anémie ferriprive, hausse de l'ALT.

Système musculo-squelettique
Manifestations peu fréquentes : arthrite, douleur osseuse, bursite, crampes aux jambes, ténosynovite.
Rares : arthrose, chondrodystrophie, myasthénie, myopathie, myosite, ostéomyélite, ostéoporose, polyarthrite rhumatoïde.

Système nerveux
Manifestations fréquentes : mouvements anormaux/tremblements[1], agitation, amnésie, confusion, labilité émotionnelle, fatigue[2], céphalée, trouble du sommeil[3].
Peu fréquentes : démarche anormale, syndrome cérébral aigu, acathisie, apathie, trouble d'équilibre, bruxisme, dépression du SNC, stimulation du SNC, dépersonnalisation, euphorie, hallucinations, hostilité, hyperkinésie, hypertonie, hypo-esthésie, incoordination, augmentation de la libido, névralgie, neuropathie, névrose, réaction paranoïde, trouble de la personnalité†, psychose, vertige.
Rares : anomalies de l'électroencéphalogramme, réaction antisociale, paresthésie péribuccale, coma, délire, dysarthrie, dystonie, syndrome extrapyramidal, pied tombant, hyperesthésie, névrite, paralysie, hyporéflexie, hyperréflexie, stupeur.

Appareil respiratoire
Manifestations peu fréquentes : asthme, épistaxis, hoquet, hyperventilation.
Rares : apnée, atélectasie, diminution de la toux, emphysème, hémoptysie, hypoventilation, hypoxie, œdème laryngé, œdème pulmonaire, pneumothorax, stridor.

Peau et annexes
Manifestations peu fréquentes : acné, alopécie, dermatite de contact, eczéma, éruption maculopapuleuse, décoloration de la peau, ulcère cutané, éruption vésico-bulleuse.
Rares : furonculose, zona, hirsutisme, éruption pétéchiale, psoriasis, éruption purpurique, éruption pustuleuse, séborrhée.

Organes des sens
Manifestations fréquentes : otalgie, troubles du goût, acouphène.
Peu fréquentes : conjonctivite, sécheresse des yeux, mydriase, photophobie.
Rares : blépharite, surdité, diplopie, exophtalmie, hémorragie oculaire, glaucome, hyperacousie, iritis, parosmie, sclérite, strabisme, perte du goût, anomalie du champ visuel.

Appareil génito-urinaire
Manifestations fréquentes : saignement gynécologique*, dysfonction sexuelle*[,4], pollakiurie.
Peu fréquentes : avortement*, albuminurie, aménorrhée*, distension mammaire, douleur mammaire, cystite, dysurie, galactorrhée*, mastose sclérokystique*, hématurie, leucorrhée*, ménorragie*, métrorragie*, nycturie, polyurie, incontinence urinaire, rétention urinaire, miction impérieuse.
Rares : engorgement mammaire, glycosurie, hypoménorrhée*, douleur rénale, oligurie, priapisme*, hypertrophie des fibromes utérins*.

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

† Trouble de la personnalité est le terme utilisé dans le dictionnaire COSTART pour désigner le comportement répréhensible non agressif.
* Ajusté en fonction du sexe
[1] L'appellation **« mouvements anormaux/tremblements »** de COSTART inclut les termes suivants : *fréquentes* : tremblements; *peu fréquentes* : ataxie, buccolingual, myoclonie; *rares* : secousses.
[2] L'appellation **« fatigue »** de COSTART inclut les termes suivants : *fréquentes* : asthénie, somnolence.
[3] L'appellation **« trouble du sommeil »** de COSTART inclut les termes suivants : *fréquentes* : insomnie; *rares* : rêves anormaux.
[4] L'appellation **« dysfonction sexuelle »** de COSTART inclut les termes suivants : *fréquentes* : impuissance, baisse de la libido; *peu fréquentes* : anorgasmie, délai ou absence d'éjaculation.

Populations particulières : **(**Seuls les effets indésirables différents de ceux mentionnés précédemment sont présentés dans la section qui suit.)

Pédiatrie (< 18 ans) :
Fréquente : épistaxis

Effets possibles sur la croissance des enfants
PROZAC n'est pas indiqué chez les patients âgés de moins de 18 ans (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités, Association possible avec des modifications comportementales et émotionnelles, y compris les blessures volontaires).
On a observé que l'augmentation de la taille et du poids était inférieure chez les enfants et adolescents prenant de la fluoxétine. Après un traitement de 19 semaines dans le contexte d'un essai clinique, on a noté que l'augmentation moyenne de la taille des enfants ayant reçu la fluoxétine (n = 88) était inférieure de 1,1 cm à celle des enfants recevant un placebo (n = 75). L'essai ne visait toutefois pas une évaluation rigoureuse des effets sur la croissance (p. ex., les tailles étaient arrondies au pouce le plus près), ce qui ne permettait pas de tirer des conclusions définitives à partir de ces données. Cette limitation est évidente dans le signalement d'une perte de taille chez 17 patients. En dépit de ces limitations, on ne peut pas exclure la possibilité qu'un traitement de courte durée par la fluoxétine atténue la croissance. (Voir également la PARTIE II : TOXICOLOGIE, Étude de toxicologie

juvénile). Le traitement par la fluoxétine a également été associé à une baisse du taux sérique de phosphatase alcaline dans cet essai. Il existe peu de données concernant les effets à long terme de la fluoxétine sur le développement et la maturation des enfants et des adolescents. Il faut surveiller périodiquement la taille et le poids chez les enfants recevant de la fluoxétine.

Effets indésirables du médicament signalés après sa commercialisation

Les manifestations indésirables suivantes, qui ont été signalées spontanément depuis la commercialisation de PROZAC, sont liées dans le temps à l'administration du médicament, mais sans nécessairement avoir été causées par lui : anémie aplasique, fibrillation auriculaire, fractures osseuses, cataracte, accident vasculaire cérébral, ictère cholostatique, confusion, dyskinésie (incluant, par exemple, un cas de syndrome masticatoire buccolingual avec protraction involontaire de la langue dont l'apparition a été signalée chez une femme de 77 ans après 5 semaines de traitement par la fluoxétine et qui a complètement disparu au cours des premiers mois qui ont suivi l'arrêt du médicament), pneumonie à éosinophiles, nécro-épidermolyse, érythème polymorphe, érythème noueux, érythrodermie, saignements gastro-intestinaux[1], gynécomastie, arrêt cardiaque, insuffisance ou nécrose hépatique, hyperprolactinémie, hypoglycémie, anémie hémolytique d'origine immunologique, insuffisance rénale, troubles de la mémoire, mauvais usage ou usage abusif, apparition de mouvements anormaux en présence de facteurs de risque comme la prise de médicaments dont l'association à des mouvements anormaux est connue et aggravation de mouvements anormaux préexistants, manifestations semblables à celles du syndrome malin des neuroleptiques, névrite optique, pancréatite, pancytopénie, priapisme, embolie pulmonaire, hypertension pulmonaire, prolongation de l'onde QT, syndrome sérotoninergique (série de signes et symptômes qui peuvent, en de rares occasions, dans les cas les plus graves, évoquer le syndrome malin des neuroleptiques), syndrome de Stevens-Johnson, mort subite inattendue, idées suicidaires, thrombocytopénie, purpura thrombocytopénique, saignements vaginaux après le retrait du médicament, tachycardie ventriculaire (y compris des arythmies de type torsade de pointes) et comportements violents.

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

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Interactions médicamenteuses graves
Inhibiteurs de la monoamine-oxydase : Voir CONTRE-INDICATIONS
Thioridazine : Voir CONTRE-INDICATIONS

Aperçu

PROZAC, comme tous les agents métabolisés par l'isoenzyme P4502D6, inhibe l'activité de cette isoenzyme. Les médicaments qui sont principalement métabolisés par l'isoenzyme P4502D6 et qui ont un index thérapeutique relativement étroit (p. ex. flécaïnide, encaïnide, vinblastine, carbamazépine et antidépresseurs tricycliques) doivent donc être administrés au début à la limite inférieure de leur gamme posologique en cas de prise avec la fluoxétine en concomitance ou datant de 5 semaines. Si la fluoxétine est ajoutée au traitement d'un patient qui prend déjà un médicament métabolisé par l'isoenzyme P4502D6, la nécessité de diminuer la dose de ce médicament doit être envisagée, en particulier s'il s'agit d'un des médicaments susmentionnés, dont l'index thérapeutique est étroit.

Voici d'autres médicaments dont les taux plasmatiques ou les effets ont augmenté quand ils étaient administrés en même temps que la fluoxétine : phénytoïne, antipsychotiques, benzodiazépines, thioridazine (voir CONTRE-INDICATIONS), millepertuis et warfarine.

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

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

Interactions médicament-médicament

Inhibiteurs de la monoamine-oxydase (IMAO) : L'association de PROZAC et des IMAO (y compris le linézolide, un antibiotique, et le chlorure de méthylthionine [bleu de méthylène], un colorant thiazinique, des exemples moins connus d'IMAO) est contre-indiquée à cause de la possibilité de réactions graves évoquant un syndrome sérotoninergique ou un syndrome malin des neuroleptiques (voir CONTRE-INDICATIONS et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Syndrome sérotoninergique/syndrome malin des neuroleptiques).

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

Médicaments qui nuisent à l'hémostase (p. ex. les AINS, l'acide acétylsalicylique, la warfarine) : La libération de sérotonine par les plaquettes joue un rôle important dans l'hémostase. Des études épidémiologiques de type cas-témoin ou de cohortes qui ont révélé l'existence d'un lien entre l'utilisation de psychotropes nuisant au recaptage de la sérotonine et la survenue de saignements gastro-intestinaux hauts ont aussi montré que la prise concomitante d'un AINS ou d'acide acétylsalicylique peut potentialiser ce risque de saignement. Des effets anticoagulants altérés, y compris des saignements accrus, ont été signalés lorsqu'un ISRS ou un IRSN était administré avec la warfarine. Une surveillance étroite s'impose lorsqu'un traitement par la fluoxétine est instauré ou abandonné (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hématologique, Saignement anormal).

L'administration de thioridazine entraîne une prolongation de l'intervalle QTc proportionnelle à la dose qui est associée à des arythmies ventriculaires graves, telles que des arythmies de type torsade de pointes et des morts subites. L'inhibition du métabolisme de la thioridazine par la fluoxétine semble accroître ce risque. En raison du risque d'arythmies ventriculaires graves et de mort subite potentiellement associé à des taux plasmatiques élevés de thioridazine, la thioridazine ne devrait pas

être administrée en concomitance avec la fluoxétine ou pendant un minimum de 5 semaines après l'arrêt de la fluoxétine, et PROZAC ne devrait pas être administré non plus dans les 2 semaines suivant l'arrêt de la thioridazine (voir CONTRE-INDICATIONS).

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

Médicaments métabolisés par l'isoenzyme P4502D6 : Un défaut génétique réduit l'activité de cette isoenzyme chez environ 3 à 10 % de la population normale et explique chez ces personnes le métabolisme médiocre des médicaments comme la débrisoquine, le dextrométhorphane, la spartéine, les antidépresseurs tricycliques (p. ex. nortriptyline, amitriptyline, imipramine et désipramine), les phénothiaziniques (p. ex. perphénazine et thioridazine) et les antiarythmiques de la classe 1C (p. ex. propafénone et flécaïnide).

L'absence par contre de ce défaut génétique chez 90 à 97 % de la population normale permet un métabolisme élevé. Cependant, PROZAC, comme tous les agents métabolisés par l'isoenzyme P4502D6, inhibe l'activité de cette isoenzyme et peut alors faire croire qu'on est en présence d'un métabolisme médiocre. Les médicaments qui sont principalement métabolisés par l'isoenzyme P4502D6 et qui ont un index thérapeutique relativement étroit (p. ex. flécaïnide, encaïnide, vinblastine, carbamazépine et antidépresseurs tricycliques) doivent être instaurés à la limite inférieure de leur gamme posologique en cas de prise concomitante avec la fluoxétine ou si celle-ci a été prise au cours des 5 semaines précédentes.

En cas d'ajout de la fluoxétine à un traitement par un médicament métabolisé par l'isoenzyme P4502D6, la diminution de la dose du premier médicament doit être prise en compte. La question est des plus importantes en présence des médicaments ayant un index thérapeutique étroit mentionnés précédemment.

Médicaments métabolisés par le cytochrome P4503A4 : Dans une étude *in vivo* sur les interactions, l'administration concomitante de fluoxétine et de doses uniques de terfénadine (un substrat du cytochrome P4503A4) n'a entraîné aucune hausse des concentrations plasmatiques de terfénadine. Des études *in vitro* ont en outre montré que le kétoconazole, inhibiteur puissant de l'activité du cytochrome P4503A4, était au moins 100 fois plus puissant que la fluoxétine ou la norfluoxétine comme inhibiteur du métabolisme de plusieurs substrats de cette enzyme, y compris l'astémizole, le cisapride et le midazolam. Ces données révèlent que le degré d'inhibition de l'activité du cytochrome P4503A4 par la fluoxétine n'est pas susceptible d'avoir d'importantes répercussions sur le plan clinique.

Antidépresseurs tricycliques : Dans 2 études, on a observé que des concentrations plasmatiques stables d'imipramine et de désipramine ont augmenté de plus de 2 fois et de plus de 10 fois après l'administration concomitante de PROZAC. Cet effet peut persister pendant 3 semaines ou plus après l'arrêt de la fluoxétine. Cela peut nécessiter une diminution de la dose de l'antidépresseur tricyclique (ATC) et la surveillance temporaire des concentrations de l'ATC durant l'administration concomitante

de la fluoxétine ou après un arrêt récent de la prise de cet agent. Voir les sections MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE : Accumulation et élimination lente.

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

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

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

L'administration concomitante de l'alprazolam et de la fluoxétine a entraîné une hausse des concentrations plasmatiques de l'alprazolam et a accentué la diminution de la performance psychomotrice à cause de l'augmentation des taux de l'alprazolam. Il convient d'envisager la surveillance de l'état clinique. L'expérience concernant l'administration de PROZAC en association avec d'autres médicaments agissant sur le SNC est limitée et on recommande la prudence lorsque l'association de ces médicaments est requise.

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

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

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

Médicaments sérotoninergiques : Sur la base du mode d'action de la fluoxétine et du risque de syndrome sérotoninergique, la prudence est de mise quand on administre PROZAC® avec un autre médicament ou agent susceptible d'influencer les systèmes de neurotransmission sérotoninergique comme le tryptophane, les triptans, les inhibiteurs du recaptage de la sérotonine, le linézolide (un antibiotique qui est un IMAO réversible non sélectif), le lithium, le tramadol ou le millepertuis (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Syndrome sérotoninergique/syndrome malin des neuroleptiques).

Triptans (agonistes de récepteurs $5HT_1$) : Après la commercialisation de PROZAC, de rares cas de sensations de faiblesse, d'hyperréflexie et d'incoordination ont été signalés lors de l'utilisation concomitante d'un inhibiteur sélectif du recaptage de la sérotonine (ISRS) et de sumatriptan, un agoniste de récepteurs $5HT_1$. Si l'association d'un triptan et d'un ISRS (p. ex., fluoxétine, fluvoxamine, paroxétine, sertraline ou citalopram) est cliniquement justifiée, il est conseillé d'assurer

une surveillance appropriée du patient. La possibilité de telles interactions est aussi à considérer si un autre agoniste de récepteurs $5HT_1$ doit être administré en concomitance avec un ISRS (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Syndrome sérotoninergique/syndrome malin des neuroleptiques).

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

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

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

Interactions médicament-herbes médicinales
Une interaction entre PROZAC et le millepertuis est possible (voir section Interactions médicament-médicament).

Effets du médicament sur les analyses de laboratoire
Des effets sur des analyses de laboratoire n'ont pas été établis.

Effets du médicament sur le style de vie
Des effets sur le style de vie n'ont pas été établis.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques
PROZAC (fluoxétine) n'est pas indiqué chez les enfants de moins de 18 ans (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Généralités : Association possible avec des modifications comportementales et émotionnelles, y compris les blessures volontaires).

Généralités
Pour toutes les indications, la dose quotidienne ne doit pas dépasser 80 mg étant donné que l'expérience clinique avec des doses plus élevées est très limitée.

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

Ajustement posologique
Comme on n'obtient pas de concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre avant 4 à 5 semaines, on attendra suffisamment de temps avant d'augmenter la posologie de PROZAC (fluoxétine). Les

posologies plus élevées sont habituellement associées à une incidence plus élevée d'effets indésirables.

Passage à un antidépresseur tricyclique (ATC)
Une diminution de la dose de l'ATC et la surveillance temporaire des concentrations de l'ATC peuvent être nécessaires en cas de traitement concomitant avec la fluoxétine ou d'arrêt récent de ce médicament (voir section INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES : Antidépresseurs tricycliques).

Passage à un inhibiteur de la monoamine-oxydase (IMAO) ou vice versa
On doit attendre au moins 14 jours entre l'arrêt d'un IMAO et le début d'un traitement par PROZAC et attendre au moins 5 semaines, peut-être plus longtemps, entre l'arrêt de PROZAC et le début d'un traitement par un IMAO (voir section CONTRE-INDICATIONS).

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

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

Adultes :
Dépression
Posologie initiale pour adultes : La posologie initiale habituelle est de 20 mg une fois par jour le matin. Une augmentation progressive de la dose ne doit être envisagée qu'après une période d'essai de plusieurs semaines, si l'amélioration prévue ne se manifeste pas. La dose quotidienne ne doit pas dépasser 80 mg étant donné que l'expérience clinique avec des doses plus élevées est très limitée.

Usage prolongé : Un essai contrôlé par placebo a démontré l'efficacité de PROZAC à maintenir son effet antidépresseur jusqu'à 38 semaines après un traitement ouvert de courte durée de 12 semaines (50 semaines, au total). Il convient de réévaluer périodiquement l'utilité du médicament chez les patients recevant PROZAC pendant de longues périodes (voir Partie II : section ESSAIS CLINIQUES).

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

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

Populations particulières

Toute indication

Utilisation chez les femmes enceintes

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

Traitement des femmes enceintes durant le troisième trimestre de la grossesse

Selon des rapports de cas signalés après la commercialisation, certains nouveau-nés ayant été exposés, vers la fin du troisième trimestre de la grossesse, à PROZAC, à d'autres ISRS ou à des antidépresseurs plus récents ont présenté des complications nécessitant une hospitalisation prolongée, une assistance respiratoire et l'alimentation par sonde (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS). Avant de traiter une femme enceinte par PROZAC durant le troisième trimestre de sa grossesse, le médecin devrait soupeser attentivement les risques potentiels et les bienfaits du traitement. Une diminution progressive de la dose de PROZAC au troisième trimestre pourrait être envisagée par le médecin.

Emploi chez les personnes âgées : La fluoxétine n'a été évaluée qu'à 20 mg/jour chez les personnes âgées déprimées. Une posologie réduite ou des prises moins fréquentes peuvent être efficaces et doivent être envisagées en cas de maladie concomitante ou de prise de plusieurs médicaments.

Emploi chez les enfants : PROZAC (fluoxétine) n'est pas indiqué chez les enfants de moins de 18 ans (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Généralités : Association possible avec des modifications comportementales et émotionnelles, y compris les blessures volontaires).

Patients affaiblis

On doit administrer une posologie réduite ou des doses moins fréquentes en cas d'insuffisance rénale ou hépatique et de prise de plusieurs médicaments.

SURDOSAGE

Signes et symptômes

Les cas de surdosage avec la fluoxétine seule sont généralement bénins. Les symptômes du surdosage comprenaient nausées, vomissements, crises convulsives et dysfonction cardiovasculaire allant des arythmies asymptomatiques à l'arrêt cardiaque, dysfonction pulmonaire et signes de perturbation du SNC allant de l'excitation au coma. On a signalé des décès attribués à un surdosage avec la fluoxétine seule (voir Expérience acquise chez les humains et Expérience acquise chez les animaux ci-dessous).

Traitement du surdosage

Il n'y a pas d'antidote spécifique pour PROZAC.

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

Établir et maintenir des voies aériennes libres, assurer une oxygénation et une ventilation adéquates.

On recommande de surveiller les signes cardiaques et vitaux, ainsi que d'assurer le traitement symptomatique général et les mesures de soutien.

Il n'est pas recommandé de provoquer des vomissements.

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

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

Étant donné le grand volume de distribution de PROZAC, la diurèse forcée, la dialyse, l'hémoperfusion et l'exsanguino-transfusion ne seront probablement pas utiles.

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

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

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

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

Sur les 633 cas de surdosage avec le chlorhydrate de fluoxétine seul chez des patients adultes, il y a eu 34 issues fatales, 378 rétablissements complets et 15 patients ayant présenté des séquelles à la suite du surdosage, notamment anomalie de l'accommodation, démarche anormale, confusion, absence de réponse, nervosité, dysfonction pulmonaire, vertiges, tremblements, élévation de la pression artérielle, impuissance, dyskinésies et hypomanie. On ne connaît pas l'issue chez les 206 autres patients. Les signes et symptômes le plus couramment associés aux surdosages non mortels étaient les crises convulsives, la somnolence, les nausées, la tachycardie et les vomissements. La plus importante quantité connue de chlorhydrate de fluoxétine ingérée par un patient adulte a été de 8 grammes chez

un patient ayant pris la fluoxétine seule; il s'est rétabli par la suite. Cependant, le cas d'un patient adulte ayant ingéré 520 mg de fluoxétine seule a été associé à une issue fatale, mais le lien de causalité n'a pas été établi.

Chez les patients pédiatriques (âgés de 3 mois à 17 ans), on compte 156 cas de surdosage avec la fluoxétine, seule ou en association avec d'autres médicaments. Six patients sont décédés, 127 se sont complètement rétablis et 1 patient a présenté une insuffisance rénale. On ignore l'issue chez 22 patients. Un des six cas de décès concerne un jeune garçon de 9 ans ayant des antécédents de trouble obsessionnel-compulsif, de syndrome de la Tourette avec tics, de trouble déficitaire de l'attention et de syndrome d'alcoolisme fœtal. Il avait reçu 100 mg de fluoxétine par jour pendant 6 mois en concomitance avec de la clonidine, du méthylphénidate et de la prométhazine. Les 6 cas de surdosage à l'issue fatale chez des enfants étaient compliqués par un suicide par ingestion de plusieurs médicaments ou par d'autres méthodes. La dose la plus importante ingérée par un patient pédiatrique était de 3 grammes; cette dose n'a pas été létale.

Les autres manifestations indésirables importantes signalées lors du surdosage avec la fluoxétine (seule ou en association avec d'autres médicaments) comprenaient coma, délire, anomalies de l'ECG (p. ex., prolongation de l'intervalle QT et tachycardie ventriculaire, notamment arythmies de type torsade de pointes), hypotension, manie, manifestations semblables au syndrome malin des neuroleptiques, pyrexie, stupeur et syncope.

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

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

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

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

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

ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Pharmacodynamique

Les effets antidépresseur, antiobsessionnel et antiboulimique de PROZAC (fluoxétine) seraient liés à sa capacité à inhiber préférentiellement le recaptage de la sérotonine au niveau des neurones. Aux doses cliniques, la fluoxétine inhibe le recaptage de la sérotonine dans les plaquettes humaines. Il a été suggéré que l'inhibition des récepteurs muscariniques, histaminergiques et α_1-adrénergiques était associée à divers effets anticholinergiques, sédatifs et cardiovasculaires des antidépresseurs tricycliques classiques. Les études *in vitro* sur la fixation aux divers récepteurs ont démontré que la fluoxétine a une affinité beaucoup plus faible que les antidépresseurs tricycliques pour ces récepteurs et d'autres récepteurs membranaires [opiacés, sérotoninergiques (5-HT_1, 5-HT_2), adrénergiques (α_1, α_2, ß) et dopaminergiques].

Pharmacocinétique

Absorption, distribution, métabolisme et élimination

La fluoxétine est bien absorbée après l'administration par voie orale. Chez l'homme, une dose unique de 40 mg a permis d'obtenir des concentrations plasmatiques de pointe de fluoxétine variant entre 15 et 55 ng/mL après 6 à 8 heures. Les capsules et la solution buvable de PROZAC sont des présentations bioéquivalentes. Les aliments ne semblent pas influencer la biodisponibilité générale de la fluoxétine bien qu'ils puissent retarder son absorption sans conséquence. PROZAC peut donc être administré avec ou sans aliments.

La fluoxétine est métabolisée en grande partie dans le foie et transformée en norfluoxétine et d'autres métabolites non identifiés. L'action pharmacologique de la norfluoxétine, un métabolite déméthylique, semble être semblable à celle de la molécule mère. La norfluoxétine contribue à la longue durée d'action de PROZAC. La voie d'élimination principale semble être le métabolisme hépatique qui forme des métabolites inactifs qui sont excrétés par les reins. La demi-vie d'élimination de la fluoxétine est de 4 à 6 jours et celle de son métabolite actif de 4 à 16 jours.

Points cliniques relevant du métabolisme et de l'élimination

Métabolisme différent

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

Accumulation et élimination lente

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

Données cinétiques

Après 30 jours d'administration de 20 mg/jour, on a observé des concentrations plasmatiques moyennes de 79,1 ± 33,4 ng/mL pour la fluoxétine et de 129 ± 42,0 ng/mL pour la norfluoxétine. Les concentrations plasmatiques de fluoxétine (demi-vie de 1 à 3 jours après administration aiguë et de 4 à 6 jours après administration prolongée) ont été plus élevées que ce que les études réalisées avec des doses uniques permettaient de prévoir. La pharmacocinétique de la norfluoxétine semble être linéaire. Sa demi-vie terminale moyenne était de 8,6 jours après une dose unique et de 9,3 jours après des doses multiples.

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

Fixation aux protéines

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

Populations particulières et états pathologiques

Âge : Les effets de l'âge sur le métabolisme de la fluoxétine ont été étudiés chez un sous-groupe de 260 personnes âgées déprimées qui étaient par ailleurs en bonne santé (moyenne d'âge 67,4 ans, tranche d'âge 60 à 85 ans) et qui ont pris 20 mg de PROZAC pendant 6 semaines. Les concentrations plasmatiques moyennes étaient de 89,5 ± 53,6 ng/mL et de 119 ± 51,3 ng/mL pour la fluoxétine et la norfluoxétine respectivement. Il n'y a pas eu d'évaluation des effets des affections concomitantes ou des médicaments pris en même temps.

Insuffisance hépatique : Dans les cas de cirrhose, la demi-vie de la fluoxétine a été prolongée, soit 7,6 jours en moyenne par rapport à 2 à 3 jours chez les sujets en bonne santé. La demi-vie de la norfluoxétine a également été prolongée dans les cas de cirrhose, soit 12 jours en moyenne par rapport à 7 à 9 jours chez les sujets en bonne santé. On doit donc employer avec prudence la fluoxétine en cas de maladie du foie (voir les sections MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Hépatique et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Insuffisance rénale : Lors des études réalisées avec des doses uniques, la pharmacocinétique de la fluoxétine et de la norfluoxétine était semblable pour tous les degrés d'insuffisance rénale, y compris les cas anéphriques en hémodialyse chronique. Cependant, un traitement prolongé en présence d'une insuffisance rénale grave peut donner lieu à une accumulation plus marquée de fluoxétine ou de ses métabolites (y compris peut-être certains métabolites qui n'ont pas encore été identifiés). On recommande alors une posologie réduite ou des doses moins fréquentes (voir les sections MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Rénal et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Conserver les capsules de PROZAC entre 15 °C et 30 °C.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Chaque capsule à 10 mg de PROZAC renferme : chlorhydrate de fluoxétine équivalant à 10 mg (32,3 µmoles) de fluoxétine, amidon et silicone. L'enveloppe de la capsule renferme : colorant F D & C bleu n° 1, oxyde ferrique jaune, anhydride titanique, gélatine, laurylsulfate de sodium, propionate de sodium, alcool benzylique, méthylparabène, propylparabène, butylparabène, carboxyméthylcellulose sodique et acide édétique calcique disodique.

Chaque capsule à 20 mg de PROZAC renferme : chlorhydrate de fluoxétine équivalant à 20 mg (64,7 µmoles) de fluoxétine, amidon et silicone. L'enveloppe de la capsule renferme : colorant F D & C bleu n° 1, oxyde ferrique jaune, anhydride titanique, gélatine, laurylsulfate de sodium, propionate de sodium, alcool benzylique, méthylparabène, propylparabène, butylparabène, carboxyméthylcellulose sodique et acide édétique calcique disodique.

PRÉSENTATION

Les capsules à 10 mg de PROZAC (chlorhydrate de fluoxétine) sont vertes uniformément, avec l'inscription Dista 3104 et PROZAC 10 mg, offertes dans un flacon ambre HDPE de 100 capsules.

Les capsules à 20 mg de PROZAC (chlorhydrate de fluoxétine) sont vertes et jaunes, avec l'inscription Dista 3105 et PROZAC 20mg, offertes dans un flacon ambre HDPE de 100 capsules.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

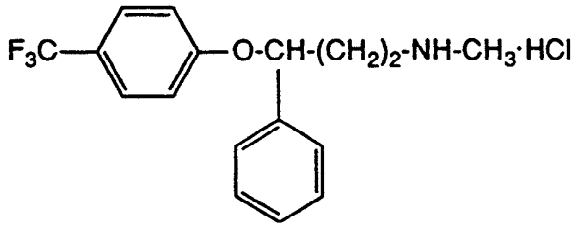
Substance pharmaceutique

Dénomination commune : chlorhydrate de fluoxétine

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

Formule moléculaire et poids moléculaire : $C_{17}H_{18}F_3NO \bullet HCl$
345,79

Formule développée



Propriétés physicochimiques

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

ESSAIS CLINIQUES

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

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

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

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

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

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

Peu d'effets pharmacologiques autres que l'inhibition du captage de la sérotonine et les conséquences de cette inhibition ont été observés avec la fluoxétine. Par exemple, la fluoxétine ne contrecarre pas

l'hypothermie entraînée par la réserpine ou l'apomorphine chez les souris, et ne réduit pas l'immobilité dans le test de la nage forcée chez les rats.

Pharmacocinétique

Études animales et in vitro

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

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

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

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

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

TOXICOLOGIE

Études de toxicité aiguë

Tableau 4 : Données sur la toxicité de la fluoxétine et de la norfluoxétine chez l'animal

Espèce	Voie d'administration	Sexe	DL_{50} (mg/kg) de la fluoxétine	DL_{50} (mg/kg) de la norfluoxétine
Souris	Orale	F	248 ± 14	361 ◯ 14
	I.V.	F	45 ◯ 1,5	42 ◯ 3
Rat	Orale	M	467 ◯ 33	--
		F	437 ◯ 40	--
	I.V.	M	35 ◯ 1	--
		F	35 ◯ 1	35 ◯ 2
Cobaye	Orale	M	> 250	--

Espèce	Voie d'administration	Sexe	DL_{50} (mg/kg) de la fluoxétine	DL_{50} (mg/kg) de la norfluoxétine
Chat	Orale	M/F	> 50	--
Chien	Orale	M/F	> 100	--
Singe	Orale	M/F	> 50	--

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

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

Études de toxicité subchronique

Des souris (5/sexe/dose) ont reçu, par l'entremise de leur alimentation, environ 25, 59 et 204 mg/kg/jour de fluoxétine pendant 15 jours. Des taux de mortalité de 30 et 100 % ont été observés avec les posologies intermédiaire et élevée, respectivement. Les effets significatifs observés aux deux posologies les plus élevées ont été l'hyperactivité, la perte pondérale, une baisse du poids de la rate et une phospholipidose.

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

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

Des chiens qui ont reçu de 5 à 50 mg/kg/jour par voie orale pendant 2 semaines ont présenté anorexie, mydriase et vomissements. Les chiens recevant 50 mg/kg/jour ont présenté ataxie et tremblements, et dans un cas, des convulsions.

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

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

Études de toxicité chronique

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

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

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

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

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

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

Étude de toxicologie juvénile : Dans une étude de toxicologie menée chez de jeunes rats CD, l'administration de 30 mg/kg de chlorhydrate de fluoxétine du 21e au 90e jour après la naissance a produit une augmentation des taux sériques de créatine-kinase (CK) et d'aspartate-aminotransférase (AST), qui était accompagnée sur le plan microscopique de dégénérescence, de nécrose et de régénérescence de muscles squelettiques. La longueur du fémur a augmenté dans une moindre mesure chez les rats recevant 30 mg/kg que chez les rats témoins. La dose de 30 mg/kg a été associée à une

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

Études du pouvoir cancérogène

Des rats ont reçu la fluoxétine pendant 2 ans, dans leur alimentation, à raison d'une dose moyenne pondérée d'environ 0,45, 2 et 9 mg/kg/jour. Des observations liées à l'âge comme la chromodacryorrhée, l'alopécie et un toilettage médiocre étaient plus fréquentes avec la dose élevée, tout particulièrement chez les femelles. Le gain pondéral et la consommation alimentaire ont été réduits avec la dose élevée et un comportement lié à la manipulation de l'animal, avec dos arqué et déplacement sur les orteils, a été observé essentiellement chez les femelles de ce groupe. Une augmentation des taux de fluoxétine et de norfluoxétine dans les tissus a été observée à toutes les posologies, et la phospholipidose a été observée surtout à la dose élevée. On n'a pas observé d'augmentation significative de l'incidence de tumeurs ni de mortalité.

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

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

Études sur la reproduction et l'altération de la fertilité

Des rates Wistar (30/dose) ont reçu des doses orales quotidiennes de 2, 5 ou 12,5 mg/kg de 2 semaines avant l'accouplement jusqu'à la fin de la gestation ou de la période d'allaitement. Dans une deuxième

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

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

Dans le cadre d'une étude de toxicologie juvénile, des rats CD (30/sexe/groupe) ont reçu du chlorhydrate de fluoxétine par voie orale à raison de 0, 3, 10 ou 30 mg/kg/jour du 21e au 91e jour après la naissance et leur état clinique a été surveillé. Dix rats/sexe/groupe ont été autopsiés 91 jours après la naissance pour la détermination de changements concernant la chimie clinique, l'hématologie, la longueur du fémur, le poids des organes et l'histopathologie. Après une période de récupération d'à peu près 11 semaines, le sperme a été évalué dans tous les groupes, et les testicules et les épididymes des rats ayant reçu 30 mg/kg/jour ont été examinés au microscope.

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

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

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

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

Études du pouvoir mutagène

La mutagénicité de la fluoxétine et de son métabolite, la norfluoxétine, a été évaluée dans une série de

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

Études de tératologie

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

On a procédé à l'insémination artificielle de lapines Dutch Belted vierges (15/dose) avec le sperme de lapins témoins non traités. Puis on leur a administré (par gavage) des doses orales quotidiennes de 2,5, 7,5 ou 15 mg/kg/jour de fluoxétine du 6e au 18e jour de gestation. Les animaux ont été évalués au 28e jour. Des effets toxiques ont été confirmés par un déficit pondéral et une diminution de la prise alimentaire à toutes les doses et de façon proportionnelle à la dose. À la dose de 15 mg/kg/jour, 2 lapines sont décédées et 3 ont avorté. Les résorptions de fœtus ont également été plus nombreuses dans ce groupe. Il n'y avait aucun signe d'effet tératogène.

RÉFÉRENCES

1. Altamura AC, Montgomery SA, Wernicke JF. The evidence for 20 mg a day of fluoxetine as the optimal dose in the treatment of depression. *Brit J Psychiatry* 1988;153:109-112.

2. Aronoff GR, *et al*. Fluoxetine kinetics and protein binding in normal and impaired renal function. *Clin Pharmacol Ther* 1984;36:138-144.

3. Bouley M, Fau S, Leplat P, Davrinche P. Fluoxetine and hyponatremia: A case report in the elderly. *J de Pharmacie Clin* 1998; 17:169-174.

4. Beasley C Jr, *et al*. Fluoxetine and suicide: A meta-analysis of controlled trials of treatment for depression. *Br. Med J* 1991;303:685-692.

5. Benfield P, Heel RC, Lewis SP. Fluoxetine - a review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic efficacy in depressive illness. *Drugs* 1986;32:481-508.

6. Bergstrom RF, Peyton AL, Lemberger L. Quantification and mechanism of the fluoxetine and tricyclic antidepressant interaction. *Clin Pharmacol Ther* 1992;51:239-248.

7. Bergstrom RF, Lemberger L, Farid NA, Wolen, RL. Clinical pharmacology and pharmacokinetics of fluoxetine: a review. *Brit J Psychiatry* 1988;153:47-50.

8. Bremner JD. Fluoxetine in depressed patients: a comparison with imipramine. *J Clin Psychiatry* 1984;45:414-419.

9. Buff DD, Brenner R, Kirtane SS, Gilboa R. Dysrthythmia associated with fluoxetine treatment in an elderly patient with cardiac disease. *J Clin Psychiatry* 1991;52:174-176.

10. Carillo JA, *et al*. Pharmacokinetic Interaction of Fluvoxamine and Thioridazine in Schizophrenic Patients. *J Clin Psychopharmacol* 1999;19: 494-499.

11. Chouinard G. A double-blind controlled clinical trial of fluoxetine and amitriptyline in the treatment of outpatients with major depressive disorder. *J Clin Psychiatry* 1985;46:32-37.

12. Chouinard G, Jones B. No crossover of hypersensitivity between zimelidine and fluoxetine. *Can Med Assoc J* 1984;131:1190.

13. Chouinard G, Sultan S. A case of Parkinson's Disease exacerbated by fluoxetine. *Human Psychopharmacol* 1992;7:63-66.

14. Cooper GL. The safety of fluoxetine - an update. *Brit J Psychiatry* 1988;153:77-86.

15. Droulers A, Bodak N, Oudjhani M *et al*. Decrease of valproic acid concentration in the blood

when coprescribed with fluoxetine. *J Clin Psychopharmacology* 1997;17:139-140.

16. Fabre LF, Putnam HP. A fixed-dose clinical trial of fluoxetine in outpatients with major depression. *J Clin Psychiatry* 1987;48:406-408.

17. Fairweather DB, Kerr JS, Harrison DA *et al*. A double blind comparison of the effects of fluoxetine and amitriptyline on cognitive function in elderly depressed patients. *Human Psychopharmacology* 1993;8:41-47.

18. Fava M, Herzog D, Hamburg P *et al*. Long-term use of fluoxetine in bulimia nervosa: a retrospective study. *Ann Clin Psychiat* 1990;2:53-56.

19. Feighner JP. A comparative study of fluoxetine and amitriptyline in patients with major depressive disorder. *J Clin Psychiatry* 1985;46:369-372.

20. Feighner JP, Boyer WF, Meredith CH, Hendrickson G. An overview of fluoxetine in geriatric depression. *Brit J Psychiatry* 1988;153:105-108.

21. Fichter M, Leibl K, Rief W, *et al*. Fluoxetine versus placebo: a double-blind study with bulimic inpatients undergoing intensive psychotherapy. *Pharmacopsychiatry* 1991;24:1-7.

22. Fisch C. Effect of fluoxetine on the electrocardiogram. *J Clin Psychiatry* 1985;46:42-44.

23. Fluoxetine Bulimia Nervosa Collaborative Study Group: Fluoxetine in the treatment of bulimia nervosa. *Arch Gen Psychiat* 1992;49:139-147.

24. Fuller RW, Perry KW, and Molloy BB. Effect of 3-(p-Trifluoromethyl-phenoxy)-N-Methyl-3-Phenylpropylamine on the depletion of brain serotonin by 4-Chloroamphetamine. *J Pharmacol Exp Ther* 1975;193:796-803.

25. Goldbloom D, Kennedy S. Adverse interaction of fluoxetine and cyprohetadine in two patients with bulimia nervosa. *J Clin Psychiat* 1991;52:261-262.

26. Halper JP, Mann JJ. Cardiovascular effects of antidepressant medications. *Brit J Psychiatry* 1988;153:87-98.

27. Hartigan-Go K, *et al*. Concentration-related pharmacodynamic effects of thioridazine and its metabolites in humans. *Clin Pharmacol Ther* 1996; 60: 543-553.

28. Hindmarch I. A pharmacological profile of fluoxetine and other antidepressants, on aspects of skilled performance and car handling ability. *Brit J Psychiatry* 1988;153:99-104.

29. Jalil P. Toxic reaction following the combined administration of fluoxetine and phenytoin: two case reports. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992;5:412-413.

30. Laakman G, Blaschke D, Engel R, Schwarz, A. Fluoxetine vs amitriptyline in the treatment of

depressed out-patients. *Brit J Psychiatry* 1988;153:64-68.

31. Lader MH. Fluoxetine efficacy vs comparative drugs: an overview. *Brit J Psychiatry* 1988;153:51-58.

32. Lemberger L, Bergstrom RF, Wolen RL, *et al*. Fluoxetine: clinical pharmacology and physiologic disposition. *J Clin Psychiatry* 1985;46:14-19.

33. Lester BM, Cucca J, Andreozzi L, *et al*. Possible association between fluoxetine hydrochloride and colic in an infant. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1993;32:1253-1255.

34. Liu BA, Mittmann N, Knowles SR, Shear NH. Hyponatremia and the syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone associated with the use of selective serotonin reuptake inhibitors: a review of spontaneous reports. *Cdn Med Assn J* 1996; 155:519-527.

35. Lucena MI, Blanco E, Corrales MA, Berthed ML. Interaction of fluoxetine and valproic acid. *Am J Psychiatry* 1998; 155:575.

36. Miranda MC, Armijo GV, Miranda PC. Severe hyponatremia in a female treated with fluoxetine. *Revista Medica De Chile* 1999; 127:337-340.

37. Montgomery SA. The benefits and risks of 5-HT uptake inhibitors in depression. *Brit J Psychiatry* 1988;153:7-10.

38. Nash JF, Bopp RJ, Carmichael RH, *et al*. Determination of fluoxetine and norfluoxetine in plasma by gas chromatography with electron-capture detection. *Clin Chem* 1982;28:2100-2102.

39. Reimherr FW, Wood DR, Byerley B, *et al*. Characteristics of responders to fluoxetine. *Psychopharmacol Bull* 1984;20:70-72.

40. Rickels K, *et al*. Comparison of two dosage regimens of fluoxetine in major depression. *J Clin Psychiatry* 1985;46:38-41.

41. Richelson E. Synaptic pharmacology of antidepressants: an update. *McLean Hosp J* 1988;XIII:67-88.

42. Romerio SC, Radanowicz V, Schlienger RG. SIADH with convulsions and coma in a patient using fluoxetine. Schweizerische Rundschau fur Medzin/Praxis 2000; 89:404-410.

43. Schmidt MJ, Fuller RW, Wong DT. Fluoxetine, a highly selective serotonin reuptake inhibitor: a review of preclinical studies. *Brit J Psychiatry* 1988;153(3):40-46.

44. Sommi RW, Crimson ML, and Bowden CL. Fluoxetine: a serotonin-specific second-generation antidepressant. *Pharmacotherapy* 1987;7:001-015.

45. Stark P, Fuller RW, Wong DT. The pharmacologic profile of fluoxetine. *J Clin Psychiatry* 1985;46:7-13.

46. Stark P, Hardison CD. A review of multicenter controlled studies of fluoxetine vs imipramine and placebo in outpatients with major depressive disorder. *J Clin Psychiatry* 1985;46:53-58.

47. Steiner W, Fontain R. Toxic reaction following the combined administration of fluoxetine and 1-tryptophan: five case reports. *Biol Psychiatry* 1986;21:1067-1071.

48. VonBahr C, *et al*. Plasma levels of thioridazine and metabolites are influenced by the debrisoquin hydroxylation phenotype. *Clin Pharmacol Ther* 1991:49(3):234-240.

49. Walsh BT. Fluoxetine treatment in bulimia nervosa. *J. Psychosomatic Res* 1991;35: 33-40.

50. Wilcox JA. Fluoxetine and bulimia. *J. Psychoactive Drugs* 1990;22:81-82.

51. Wernicke JF, Bremner JD. Fluoxetine effective in the long term treatment of depression. *Brit J Clin Practice* 1986;40:17-23.

52. Wernicke JF, Dunlop SR, Dornseif BE, Bosomworth JC, and Humbert M. Low-dose fluoxetine therapy for depression. *Psychopharm Bull* 1988;24 (1).

53. Wheadon D, Rampey A, Thompson V, *et al*. Lack of association between fluoxetine and suicidality in bulimia nervosa. *J Clin Psychiatry* 1992;53:235-241.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

PROZAC®
(chlorhydrate de fluoxétine)

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

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

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament
PROZAC vous a été prescrit par votre médecin pour soulager vos symptômes de :

- dépression (tristesse, changement d'appétit ou de poids, difficulté à se concentrer ou à dormir, fatigue, maux de tête, douleurs inexpliquées);
- boulimie (trouble du comportement alimentaire, qui est caractérisé par la provocation de vomissements après avoir mangé);
- ou trouble obsessionnel-compulsif (pensée, sentiment, idée ou sensation récurrents et non désirés; comportements répétitifs, ou pensées ou gestes non voulus).

Les effets de ce médicament
PROZAC fait partie d'un groupe de médicaments appelés inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS). On croit que PROZAC agit en faisant augmenter les taux d'une substance appelée sérotonine (5-hydroxytryptamine) dans le cerveau.

Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament
Ne prenez pas PROZAC si vous :

- êtes allergique à ce médicament ou à l'un de ses constituants (voir Quels sont les ingrédients non médicinaux);
- prenez ou avez récemment pris de la thioridazine;
- prenez ou avez récemment pris un antidépresseur inhibiteur de la monoamine-oxydase (comme le sulfate de phénelzine ou le moclobémide).

Quel est l'ingrédient médicinal :
Les capsules PROZAC contiennent un ingrédient actif appelé chlorhydrate de fluoxétine.

Quels sont les ingrédients non médicinaux :
Les capsules à 10 mg et à 20 mg PROZAC renferment de l'alcool benzylique, du butylparabène, du carboxyméthylcellulose sodique, de l'acide édétique calcique disodique, du colorant F D & C Bleu n° 1, de la gélatine, de l'oxyde ferrique jaune, du méthylparabène, du propylparabène, du silicone, du propionate de sodium, du laurylsulfate de sodium, de l'amidon et de l'anhydride titanique.

PROZAC ne contient ni gluten, ni lactose, ni sulfite, ni tartrazine.

Les formes posologiques
PROZAC se présente en capsules vertes à 10 mg et en capsules vertes et jaunes à 20 mg.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Durant ce type de traitement médicamenteux, il est important que vous et votre médecin ayez une bonne communication sur la façon dont vous vous sentez.

Prozac ne doit pas être pris par des enfants de moins de 18 ans.

Apparition ou aggravation de problèmes émotionnels ou comportementaux
Particulièrement au cours des premières semaines de traitement ou quand la dose est changée, un petit nombre de patients qui prennent des médicaments de ce genre peuvent se sentir pires au lieu de se sentir mieux. Par exemple, ils peuvent éprouver des sentiments inhabituels d'agitation, d'hostilité ou d'anxiété, ou avoir des impulsions ou des pensées troublantes, comme l'idée de se faire du mal ou de faire du mal à d'autres. Si cela se produit chez vous ou chez une personne dont vous avez la garde ou à qui vous prodiguez des soins, consultez votre médecin immédiatement; **ne décidez pas vous-même d'arrêter de prendre votre médicament.**

Avant de commencer à prendre PROZAC, dites à votre médecin ou à votre pharmacien :

- si vous avez déjà fait une réaction allergique à un médicament quelconque;
- tous vos troubles médicaux, y compris tout antécédent de troubles hépatiques ou rénaux, de convulsions ou de perte de connaissance, de diabète, de troubles cardiaques, de saignement anormal, d'augmentation de la pression dans les yeux, de

douleur oculaire ou de vue brouillée;

- tout médicament (prescrit ou non) que vous prenez présentement ou avez pris récemment, en particulier tout inhibiteur de la monoamine-oxydase (p. ex., sulfate de phénelzine, sulfate de tranylcypromine, moclobémide ou sélégiline), la thioridazine ou des anticoagulants, l'acide acétylsalicylique (p. ex. Aspirin) et d'autres anti-inflammatoires non stéroïdiens (p. ex. l'ibuprofène);
- tout produit naturel ou à base d'herbes médicinales que vous prenez (p. ex. millepertuis appelé aussi herbe de Saint-Jean);
- si vous êtes enceinte ou songez à le devenir, ou si vous allaitez;
- vos habitudes de consommation d'alcool et, s'il y a lieu, de drogues illicites;
- si vous conduisez un véhicule ou effectuez des tâches dangereuses dans le cadre de votre travail.

Effets sur la grossesse et les nouveau-nés
Si vous prenez déjà PROZAC et que vous venez d'apprendre que vous êtes enceinte, vous devez communiquer avec votre médecin dès que possible.

Prise de PROZAC au début de la grossesse
Certaines études laissent supposer qu'il y a une légère augmentation du risque de malformations congénitales du cœur chez les bébés dont les mères prennent PROZAC pendant les premiers mois de la grossesse. Dans la population générale, environ 1 bébé sur 100 naît avec une malformation cardiaque. Les études ont montré que ce taux augmente à environ 2 bébés sur 100 chez les mères qui prennent PROZAC au début de la grossesse.

Prise de PROZAC vers la fin de la grossesse – Complications possibles à la naissance (attribuables au traitement de la mère par tout antidépresseur récent, y compris PROZAC)
Selon des rapports de cas signalés après la commercialisation, certains nouveau-nés dont la mère avait été traitée durant la grossesse par un ISRS (inhibiteur sélectif du recaptage de la sérotonine) ou par un antidépresseur plus récent ont présenté à la naissance des complications nécessitant une hospitalisation prolongée, une assistance respiratoire et l'alimentation par sonde. Les symptômes signalés comprenaient des difficultés à nourrir l'enfant, des difficultés respiratoires, des convulsions, une tension ou un relâchement excessif des muscles, une agitation et des pleurs continuels.

Dans la plupart des cas, la mère avait été traitée par l'antidépresseur durant le troisième trimestre de sa grossesse. Ces symptômes pourraient être dus à un effet indésirable direct que l'antidépresseur aurait sur le bébé ou encore à un syndrome de sevrage causé par l'arrêt soudain de l'exposition au médicament. De tels symptômes disparaissent normalement avec le temps. Toutefois, si votre bébé présente l'un ou l'autre de ces symptômes, communiquez avec votre médecin sans tarder.

Hypertension artérielle pulmonaire persistante du nouveau-né et antidépresseurs plus récents
L'utilisation d'un ISRS, y compris PROZAC, vers la fin de la grossesse pourrait accroître le risque d'une maladie pulmonaire grave appelée hypertension artérielle pulmonaire persistante du nouveau-né qui entraîne des difficultés respiratoires chez les nouveau-nés peu après la naissance. On sait que, dans la population générale, l'hypertension artérielle pulmonaire persistante du nouveau-né survient chez environ 1 ou 2 nouveau-nés par 1 000 naissances, mais ce risque pourrait être de 2 à 6 fois plus élevé chez les bébés dont la mère a été traitée par un ISRS vers la fin de la grossesse.

Si vous êtes enceinte et que vous prenez un ISRS ou un antidépresseur plus récent, vous devriez parler avec votre médecin des risques et des avantages des différents traitements qui s'offrent à vous. Il est très important que vous n'arrêtiez PAS de prendre ces médicaments sans en avoir d'abord parlé à votre médecin. Voir PROCÉDURES À SUIVRE EN CAS D'EFFETS INDÉSIRABLES pour en savoir plus.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Ne prenez pas PROZAC si vous prenez ou avez récemment pris de la thioridazine ou un inhibiteur de la monoamine-oxydase (IMAO).

Vous devez dire à votre médecin les médicaments (prescrits ou non) que vous prenez ou avez pris récemment, y compris les produits naturels et les plantes médicinales, en particulier :

- d'autres antidépresseurs, comme des ISRS, certains tricycliques, les médicaments utilisés pour traiter la schizophrénie ou la dépression bipolaire (p. ex. le lithium);
- les médicaments susceptibles de modifier la coagulation du sang et de favoriser les saignements, tels que les médicaments utilisés pour éclaircir le sang (anticoagulants, p. ex. la warfarine) ainsi que l'acide acétylsalicylique (p. ex. l'aspirine) et les autres anti-inflammatoires non stéroïdiens (p. ex. l'ibuprofène);
- certains médicaments utilisés pour traiter les irrégularités des battements cardiaques;
- certains médicaments pour le diabète;
- d'autres médicaments qui influent sur la sérotonine, tels que le lithium, le linézolide, le tramadol, les médicaments contenant du tryptophane, le

millepertuis ou les triptans utilisés pour traiter les migraines;
- les sédatifs comme les benzodiazépines.

Pendant un traitement par PROZAC ou de nombreux autres médicaments qui agissent directement sur le cerveau, la consommation d'alcool doit être limitée ou modérée.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Dose habituelle
- Il est très important que vous preniez PROZAC exactement comme votre médecin vous l'a indiqué. On prend, en général, entre 20 et 80 mg par jour pour traiter la dépression et le trouble obsessionnel-compulsif, et entre 20 et 60 mg par jour pour traiter la boulimie.
- PROZAC est pris habituellement une fois par jour. On peut le prendre avec des aliments ou non. Si on vous a prescrit des capsules, vous devez les avaler entières, sans les mâcher.
- Vous devez continuer à prendre votre médicament même si vous ne sentez pas d'amélioration, car votre médicament peut prendre un certain nombre de semaines avant de commencer à agir.
- Continuez à prendre PROZAC jusqu'à ce que votre médecin vous dise d'arrêter.
- Parlez-en à votre médecin avant de cesser de prendre votre médicament.

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

Dose oubliée
Si vous oubliez une dose de PROZAC, prenez-la dès que vous vous rendez compte de votre oubli. Prenez la dose suivante à l'heure prévue. N'essayez pas de compenser une dose oubliée en doublant votre dose la fois suivante.

Surdose
Si vous avez pris un grand nombre de capsules à la fois, communiquez immédiatement avec votre médecin, le centre antipoison régional ou le Service des urgences de l'hôpital le plus près, même si vous ne vous sentez pas mal. Montrez au médecin le flacon de votre médicament.

EFFETS INDÉSIRABLES ET DIRECTIVES

PROZAC, comme tout autre médicament, peut entraîner des effets indésirables. Vous n'en subirez peut-être aucun. Pour la plupart des patients, les effets indésirables sont mineurs et temporaires, mais certains effets peuvent être graves. Certains des effets indésirables peuvent dépendre de la dose. Consultez votre médecin si vous remarquez un effet indésirable, car votre dose pourrait devoir être modifiée.

Les effets indésirables les plus courants de PROZAC sont :
- nausées;
- étourdissements;
- maux de tête;
- anxiété;
- nervosité;
- somnolence;
- insomnie (difficulté à s'endormir ou à rester endormi);
- fatigue;
- faiblesse;
- diarrhée;
- estomac dérangé;
- bouche sèche;
- perte d'appétit;
- transpiration excessive.

Prozac n'interfère habituellement pas avec les activités habituelles. Certaines personnes se sentent, cependant, somnolentes et ne devraient pas conduire ni faire fonctionner des machines.

Bien qu'une réduction du désir sexuel et des performances et de la satisfaction sexuelles puisse être causée par un trouble psychiatrique, elle peut aussi être associée à la prise de ce médicament. À l'occasion, ces symptômes peuvent persister après l'arrêt de PROZAC.

Apparition ou aggravation de problèmes émotionnels ou comportementaux
Un petit nombre de patients qui prennent des médicaments de ce genre peuvent se sentir pires au lieu de se sentir mieux. Par exemple, des sentiments d'agitation, d'hostilité ou d'anxiété, ou des pensées suicidaires peuvent apparaître ou s'aggraver. Votre médecin doit être informé de tels changements immédiatement. Cette situation doit être suivie de près par un médecin. Ne décidez pas vous-même d'arrêter de prendre votre médicament. Voir aussi la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.

Symptômes à l'arrêt du traitement
Consultez votre médecin avant d'arrêter de prendre ou de diminuer votre dose de PROZAC. À l'arrêt du traitement par PROZAC, des symptômes ont déjà été signalés, entre autres, maux de tête, insomnie, paresthésie (engourdissement, picotements, brûlure ou fourmillement), nervosité, anxiété, nausées, transpiration, étourdissement, énervement et faiblesse. Ces symptômes

disparaissent habituellement sans nécessiter un traitement. Avertissez votre médecin immédiatement si vous présentez ces symptômes ou d'autres symptômes. Votre médecin pourrait alors modifier votre dose de PROZAC afin d'atténuer ces symptômes. Voir section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS pour en savoir plus.

Effets sur les nouveau-nés
Certains nouveau-nés dont la mère avait pris un ISRS (inhibiteur sélectif du recaptage de la sérotonine) ou un autre antidépresseur récent pendant la grossesse ont présenté des symptômes tels que des difficultés de respiration et d'alimentation, une agitation et des pleurs continuels. Si votre bébé a l'un ou l'autre de ces symptômes, communiquez avec votre médecin le plus tôt possible. Voir section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS pour en savoir plus.

Le tableau qui suit contient des données tirées d'essais cliniques contrôlés par placebo chez 10 782 patients.

EFFETS INDÉSIRABLES GRAVES : FRÉQUENCE ET DIRECTIVES

Symptôme/effet		Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Consulter d'urgence un médecin
		Seulement dans les cas graves	Dans tous les cas	
Fréquent	Réactions allergiques (éruptions cutanées, urticaire, enflure, difficulté à respirer)			✓*
Peu fréquent	Ecchymoses ou saignement inhabituel de la peau ou ailleurs		✓	
Peu fréquent	Hallucinations [perception de voix ou sons étranges]		✓	
Peu fréquent	Incapacité d'uriner		✓	
Peu fréquent	Acathisie [sentiment d'agitation et impossibilité de rester assis ou immobile]		✓	
Peu fréquent	Crises convulsives [c'est-à-dire perte de connaissance			✓*

EFFETS INDÉSIRABLES GRAVES : FRÉQUENCE ET DIRECTIVES

Symptôme/effet		Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Consulter d'urgence un médecin
		Seulement dans les cas graves	Dans tous les cas	
	avec tremblement incontrôlable]			
Peu fréquent	Manie [hyperactivité du comportement et des pensées]		✓	
Rare	Saignement gastro-intestinal [vomissement de sang ou sang dans les selles]			✓
Rare	Pression de l'œil élevée [symptômes de douleur dans l'œil et vue brouillée]		✓	
Rare	Trouble hépatique [symptômes, entre autres : nausées, vomissement, perte d'appétit s'accompagnant de démangeaisons, de jaunissement de la peau ou des yeux et d'urines foncées]			✓
Rare	Mouvements incontrôlables du corps et du visage		✓	
Rare	Faible taux sanguin de sodium [symptômes : fatigue, faiblesse, confusion s'accompagnant de douleur, raideur, incoordination musculaires]		✓	
Très rare	Syndrome sérotoninergique [combinaison de l'ensemble			✓

EFFETS INDÉSIRABLES GRAVES : FRÉQUENCE ET DIRECTIVES				
Symptôme/effet		Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Consulter d'urgence un médecin
		Seule-ment dans les cas graves	Dans tous les cas	
	ou d'une partie des éléments suivants : confusion, agitation, transpiration, tremblement, frissons, hallucinations, secousse musculaire, fréquence cardiaque accélérée]			
Voir Mises en garde et Précautions	Apparition ou aggravation de problèmes émotionnels ou comportement aux			✓

* Si vous pensez avoir ces effets indésirables, cessez de prendre le médicament.

Cette liste d'effets indésirables n'est pas exhaustive. Pour tout effet inattendu ressenti lors de la prise de PROZAC, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER CE MÉDICAMENT

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

DÉCLARATION DES EFFETS INDÉSIRABLES SOUPÇONNÉS

Vous pouvez déclarer tout effet indésirable soupçonné associé à l'utilisation de produits de santé au Programme Canada Vigilance de l'une des trois façons suivantes :

- **en ligne à : http://www.santecanada.gc.ca/medeffet**
- **par téléphone (sans frais) : 1-866-234-2345**
- **en remplissant un formulaire de déclaration de Canada Vigilance et en le faisant parvenir :**
  - **par télécopieur (sans frais) : 1-866-678-6789**
  - **par la poste au : Programme Canada Vigilance**
    Santé Canada
    Indice postal 0701C
    Ottawa (Ontario) K1A 0K9

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

REMARQUE : Pour obtenir des renseignements relatifs à la prise en charge des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le programme Canada Vigilance ne prodigue pas de conseils médicaux.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Les capsules PROZAC sont fabriquées par Eli Lilly Canada Inc.

Si vous désirez obtenir plus de renseignements, adressez-vous en premier lieu à votre médecin ou à votre pharmacien; vous pouvez également téléphoner à Eli Lilly Canada Inc. au 1-888-545-5972 ou visiter le site Web à www.lilly.ca.

L'information contenue dans la présente était à jour en date de la dernière révision figurant ci-dessous. Pour obtenir les renseignements les plus récents, veuillez consulter notre site Web ou communiquer avec nous directement.

Ce dépliant a été préparé par Eli Lilly Canada Inc., Toronto (Ontario) M1N 2E8.

Vous pourriez avoir besoin de reconsulter le présent dépliant. Veuillez ne pas le jeter jusqu'à ce que vous cessiez de prendre votre médicament.

Dernière révision : 6 décembre 2011