

**ANNEXE I**

**LISTE REPRENANT LES NOMS, LES FORMES PHARMACEUTIQUES, LES DOSAGES,  
LES VOIES D'ADMINISTRATION, LES TITULAIRES DE L'AUTORISATION DE MISE  
SUR LE MARCHÉ DANS LES ÉTATS MEMBRES**

<b>Etat Membre</b>	<b>Titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché</b>	<b>Nom de marque</b>	<b>Dosage</b>	<b>Forme Pharmaceutique</b>	<b>Mode d'administration</b>
<b>Autriche</b>	Eli Lilly Ges.m.b.H. Kölblgasse 8-10 A-1030 Wien Austria	Fluctine	20mg/5ml	Solution buvable	Voie orale
<b>Autriche</b>	Eli Lilly Ges.m.b.H. Kölblgasse 8-10 A-1030 Wien Austria	Fluctine	20 mg	Gélule	Voie orale
<b>Belgique</b>	Eli Lilly Benelux S.A. rue de l'Etuve 52 Stoofstraat B-1000 Brussels Belgium	Prozac	20 mg	Gélule	Voie orale
<b>Belgique</b>	Eli Lilly Benelux S.A. rue de l'Etuve 52 Stoofstraat 1000 Brussels Belgium	Prozac	20mg/5ml	Solution buvable	Voie orale
<b>Belgique</b>	Eli Lilly Benelux S.A. rue de l'Etuve 52 Stoofstraat 1000 Brussels Belgium	Fontex	20 mg	Gélule	Voie orale
<b>Belgique</b>	Eli Lilly Benelux S.A. rue de l'Etuve 52 Stoofstraat B-1000 Brussels Belgium	Fluoxetine 'Lilly'	20 mg	Gélule	Voie orale
<b>France</b>	Lilly France S.A.S. 13 rue Pagès 92158 Suresnes Cedex FRANCE	Prozac	20 mg	Gélule	Voie orale

<b>Etat Membre</b>	<b>Titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché</b>	<b>Nom de marque</b>	<b>Dosage</b>	<b>Forme Pharmaceutique</b>	<b>Mode d'administration</b>
<b>France</b>	Lilly France S.A.S. 13, rue Pagès 92158 Suresnes Cedex FRANCE	Prozac	20 mg/5 ml	Solution buvable	Voie orale
<b>France</b>	Lilly France S.A.S 13, rue Pagès 92158 Suresnes Cedex, FRANCE	Fluoxétine Lilly	20 mg	Gélule	Voie orale
<b>France</b>	LICO SARL 203, Bureaux de la Colline 92213 Saint Cloud, FRANCE	Fluoxétine RPG	20 mg	Gélule	Voie orale
<b>Allemagne</b>	Lilly Deutschland GmbH Saalburgstr. 153 D-61350 Bad Homburg Germany	Fluctin	20 mg	Gélule	Voie orale
<b>Allemagne</b>	Lilly Deutschland GmbH Saalburgstr. 153 D-61350 Bad Homburg Germany	Fluctin	20 mg/5ml	Solution buvable	Voie orale
<b>Grèce</b>	Pharmaserve-Lilly S.A.C.I 15 <sup>th</sup> KLM National Road Athens-Lamia, 145 64 Kifissia, GREECE	Ladose	20mg/5ml	Solution buvable	Voie orale
<b>Grèce</b>	Pharmaserve-Lilly S.A.C.I 15 <sup>th</sup> KLM National Road Athens-Lamia, 145 64 Kifissia, GREECE	Ladose	20 mg	Gélule	Voie orale

<b>Etat Membre</b>	<b>Titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché</b>	<b>Nom de marque</b>	<b>Dosage</b>	<b>Forme Pharmaceutique</b>	<b>Mode d'administration</b>
<b>Irlande</b>	Eli Lilly & Co Ltd Kingsclere road Basingstoke Hampshire RG21 6XA United Kingdom	Prozac	20mg/5mg	Solution buvable	Voie orale
<b>Irlande</b>	Eli Lilly & Co Ltd Kingsclere road Basingstoke Hampshire RG21 6XA United Kingdom	Prozac	20 mg	Gélule	Voie orale
<b>Italie</b>	Eli Lilly Italia S.p.A., Via Gramsci 731/733, 50019 Sesto Fiorentino (Fi), ITALY	Prozac	20mg/5ml	Solution buvable	Voie orale
<b>Italie</b>	Eli Lilly Italia S.p.A., Via Gramsci 731/733, 50019 Sesto Fiorentino (Fi), ITALY	Prozac	20 mg	Gélule	Voie orale
<b>Luxembourg</b>	Eli Lilly Benelux S.A, Rue de l'Etuve 52 Stoofstraat, 1000 Brussels, BELGIUM	Prozac	20 mg	Gélule	Voie orale
<b>Luxembourg</b>	Eli Lilly Benelux S.A, Rue de l'Etuve 52 Stoofstraat, 1000 Brussels, BELGIUM	Fontex	20 mg	Gélule	Voie orale
<b>Luxembourg</b>	Eli Lilly Benelux S.A, Rue de l'Etuve 52 Stoofstraat, 1000 Brussels, BELGIUM	Prozac	20 mg/5 ml	Solution buvable	Voie orale

<b>Etat Membre</b>	<b>Titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché</b>	<b>Nom de marque</b>	<b>Dosage</b>	<b>Forme Pharmaceutique</b>	<b>Mode d'administration</b>
<b>Portugal</b>	Lilly Portugal - Produtos Farmacêuticos, Lda. Rua Dr. António Loureiro Borges 1, Piso 1 - Arquiparque - Miraflores 1499-016 Algés - Portugal	Prozac	20 mg	Gélule	Voie orale
<b>Portugal</b>	Lilly Portugal - Produtos Farmacêuticos, Lda. Rua Dr. António Loureiro Borges 1, Piso 1 - Arquiparque - Miraflores 1499-016 Algés - Portugal	Prozac	20mg/5ml	Solution buvable	Voie orale
<b>Espagne</b>	Dista S.A., Avenida Industria 30 28108 Alcobendas – Madrid SPAIN	Prozac	20 mg/5 ml	Solution buvable	Voie orale
<b>Espagne</b>	Dista S.A., Avenida Industria 30 28108 Alcobendas – Madrid SPAIN	Prozac	20 mg	Gélule	Voie orale
<b>Suède</b>	Eli Lilly Sweden AB Gustav III:s boulevard 42, P.O. Box 721 S-16927 Solna, SWEDEN	Fontex	20mg/5ml	Solution buvable	Voie orale
<b>Pays-bas</b>	Eli Lilly Nederland B.V. Grootslag 1-5 3991 RA Houten The Netherlands	Prozac	20mg/5ml	Solution buvable	Voie orale

<b>Etat Membre</b>	<b>Titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché</b>	<b>Nom de marque</b>	<b>Dosage</b>	<b>Forme Pharmaceutique</b>	<b>Mode d'administration</b>
<b>Pays-bas</b>	Eli Lilly Nederland B.V. Grootslag 1-5 3991 RA Houten The Netherlands	Prozac	20 mg	Gélule	Voie orale
<b>Royaume-Uni</b>	Eli Lilly and Co Ltd, Kingsclere road, Basingstoke, Hampshire RG21 6XA, ENGLAND	Prozac	20mg/5ml	Solution buvable	Voie orale
<b>Royaume-Uni</b>	Eli Lilly and Co Ltd, Kingsclere road, Basingstoke, Hampshire RG21 6XA, ENGLAND	Prozac	20 mg	Gélule	Voie orale

**ANNEXE II**

**CONCLUSIONS SCIENTIFIQUES ET MOTIFS DE LA MODIFICATION DES RÉSUMÉS  
DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT, DES ÉTIQUETAGES ET DES NOTICES  
PRÉSENTÉS PAR L'EMEA**

## **CONCLUSIONS SCIENTIFIQUES**

### **RÉSUMÉ GÉNÉRAL DE L'ÉVALUATION SCIENTIFIQUE DU PROZAC ET DES DÉNOMINATIONS ASSOCIÉES (VOIR ANNEXE I)**

Le Prozac est actuellement approuvé pour le traitement des épisodes dépressifs majeurs, des troubles obsessionnels compulsifs et de la boulimie chez les adultes. La procédure actuelle est une saisine suite à une demande de modification dans le cadre de la procédure de reconnaissance mutuelle visant à étendre l'indication du Prozac au traitement des épisodes dépressifs majeurs chez les enfants de 8 à 17 ans.

#### **QUESTIONS RELATIVES À L'EFFICACITÉ**

L'efficacité de la fluoxétine pour le traitement des épisodes dépressifs majeurs modérés à sévères chez les enfants et les adolescents a été démontrée dans trois essais comparatifs avec placebo sur une courte période (durée comprise entre 8 et 12 semaines).

Deux de ces essais ont été sponsorisés par le TAMM (HCJE et X065) et ont été analysés pendant la procédure de modification de reconnaissance mutuelle. Le troisième, intitulé TADS (Treatment of Adolescents with Depression), est un essai sponsorisé par le NIMH (National Institute of Mental Health).

Dans deux études (HCJE et TADS), la dose initiale de 10 mg/j a été augmentée à 20 mg/j au bout d'une semaine de traitement, une nouvelle augmentation jusqu'à 40 mg/j étant facultative dans une étude. Dans l'étude X065, la dose initiale était de 20 mg/j, et pouvait, en cas d'intolérance, être réduite tous les deuxièmes jours d'administration.

Les études cliniques sur les épisodes dépressifs majeurs modérés à sévères chez les enfants et les adolescents ont permis d'observer un effet modéré, mais positif, comparable à celui observé chez les adultes. L'analyse stratifiée par âge chez les enfants et les adolescents n'a identifié aucune différence entre ces deux groupes en termes d'importance de l'effet. Les données pharmacocinétiques indiquent qu'avec une dose similaire, les enfants ont des niveaux sériques deux fois plus élevés que les adolescents. Cette différence est principalement due au poids.

Dans l'une des études de courte durée, les répondeurs (40 patients au total) ont été inclus dans une étude comparative avec placebo de prévention de rechute de 32 semaines. Le nombre de patients ayant rechuté a été nettement plus élevé (deux fois plus) dans le groupe placebo que dans le groupe fluoxétine. Les données sur le maintien de l'effet sont cependant limitées.

Afin de garantir une restriction de traitement aux patients similaires à ceux inclus dans l'étude, l'indication a été limitée aux patients n'ayant pas répondu à plusieurs sessions de psychothérapie et devant être traités conjointement par psychothérapie.

La dose initiale de 10 mg/jour, administrée par 2,5 ml de Prozac liquide, a été approuvée. Les ajustements de dose doivent être effectués avec beaucoup de soin, de façon individuelle, afin d'administrer au patient la dose minimale efficace. Au bout d'une à deux semaines, la dose peut être augmentée à 20 mg/jour.

#### **QUESTIONS RELATIVES À LA SÉCURITÉ**

En ce qui concerne les données non cliniques, les études sur les rats et les souris ont identifié plusieurs domaines d'inquiétude, notamment les effets sur le développement sexuel, la croissance, la toxicité testiculaire et les effets neurocomportementaux potentiels à long terme. La pertinence de ces données pour un enfant déprimé ne peut être établie, mais le TAMM s'est engagé à effectuer des études supplémentaires pour approfondir l'étude du mécanisme de ces effets.

La réalisation d'une étude clinique portant sur le **comportement émotionnel** présente plusieurs problèmes liés à la définition et à la mesure des résultats (comportement émotionnel) et liés à l'identification d'un groupe témoin adéquat. Le TAMM s'est donc engagé à approfondir l'étude sur la caractérisation des effets sur les comportements émotionnels spécifiés sur de jeunes rats.

Les données précliniques disponibles sur la **croissance** semblent indiquer un déficit de croissance et de développement osseux chez les jeunes rongeurs exposés à la fluoxétine. Néanmoins, le CHMP a estimé que l'impact de la toxicité marquée observée dans l'étude sur les jeunes rongeurs, ainsi que la pertinence de ces données pour les enfants et les adolescents, étaient difficiles à évaluer. En outre, l'évaluation de l'étude HCLS, conçue pour comparer la croissance des enfants/adolescents traités par fluoxétine à celle de patients non traités ayant le même diagnostic, a fourni des données plutôt rassurantes sur l'effet de la fluoxétine sur la croissance, la fluoxétine n'ayant pas eu un impact cliniquement significatif sur ce paramètre.

En ce qui concerne la **toxicité testiculaire**, des effets ont été observés sur des jeunes rats, ainsi que d'autres signes cliniques de toxicité à une dose dépassant la dose tolérée maximale et à un niveau d'exposition intolérable chez les humains. En revanche, suite à la demande du CHMP et afin d'approfondir l'étude des mécanismes de la toxicité testiculaire chez les rats, le TAMM a accepté d'effectuer une nouvelle étude sur des rats afin d'explorer plus en détail le mécanisme des effets testiculaires chez ceux-ci. Les résultats de cette étude permettront de caractériser le développement des lésions testiculaires et la réversibilité de ces résultats à différentes heures ; ils permettront également l'identification potentielle des cibles cellulaires spécifiques et/ou les mécanismes neurohormonaux impliqués dans le développement de ces lésions.

En ce qui concerne la **maturation sexuelle**, les études animales ont donné quelques indications sur le retard du développement sexuel mâle et femelle lié à la dose. Le TAMM a suggéré l'implication de l'inhibition de la GnRH (gonadolibérine) induite par la fluoxétine, la fluoxétine faisant ainsi office de perturbateur endocrinien. Néanmoins, le CHMP a demandé au TAMM d'entreprendre une nouvelle étude sur des jeunes rats afin d'évaluer le statut neurohormonal de l'axe hypothalamo-hypophyséogonadal (HPG) pendant la maturation sexuelle des jeunes rats mâles et femelles.

Les résultats de cette étude devraient permettre de savoir si la fluoxétine est associée à un effet sur l'axe HPG chez les jeunes rats.

Le TAMM s'est également engagé à participer à une étude de cohorte comparative avec placebo qui étudiera les effets possibles du traitement par fluoxétine sur la maturation sexuelle.

Le TAMM s'est également engagé à utiliser les registres de certains États membres pouvant fournir des données sur les effets de la fluoxétine sur la maturation sexuelle.

En ce qui concerne le **risque suicidaire**, le CHMP a estimé que la mise en garde actuelle dans les informations relatives au produit informait déjà les médecins et les parents sur la nécessité de surveiller attentivement les patients afin de détecter toute apparition de comportement suicidaire, d'autodestruction ou d'hostilité, en particulier au début du traitement.

En conclusion, certaines inquiétudes liées à la croissance, au développement de la puberté, à un comportement hostile et suicidaire chez les enfants et les adolescents traités par fluoxétine demeurent. Néanmoins, les informations relatives au produit ont été complétées par des mises en garde appropriées afin d'avertir les médecins et les parents de la nécessité de surveiller les patients afin de détecter toute apparition de ces signes.

Le CHMP a estimé que l'estimation des données sur la fluoxétine avait montré que ce produit était efficace chez les enfants et les adolescents présentant des épisodes dépressifs majeurs modérés à sévères. Le rapport bénéfice-risque de la fluoxétine pour le traitement de la dépression chez les enfants et les adolescents a été considéré comme favorable.

D'après l'ensemble des données écrites présentées par le TAMM et l'explication orale, le CHMP a recommandé l'octroi de la modification des termes des autorisations de mise sur le marché pour les résumés des caractéristiques du produit, l'étiquetage et les notices.

## MOTIFS DE LA MODIFICATION DES RÉSUMÉS DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT, DES ÉTIQUETAGES ET DES NOTICES

Considérant que,

- le CHMP a considéré la saisine en vertu de l'article 6, paragraphe 12 du règlement (CE) n°1084/2003 de la Commission pour le Prozac et les dénominations associées (voir Annexe I),
- le CHMP a estimé que la fluoxétine était efficace chez les enfants et les adolescents âgés de 8 ans minimum pour l'indication d'épisodes dépressifs majeurs modérés à sévères, si la dépression ne répondait pas à 4 à 6 séances de psychothérapie. Un antidépresseur ne doit être proposé à un enfant ou à un adolescent présentant une dépression modérée à sévère qu'en association avec une psychothérapie,
- le CHMP a approuvé le renforcement des mises en garde appropriées dans les informations relatives au produit visant à informer les médecins et les parents de la nécessité de surveillance afin de détecter tout événement lié à la croissance, au développement de la puberté, au comportement hostile et suicidaire,
- le TMM s'est engagé à entreprendre des études précliniques supplémentaires afin d'approfondir l'étude du mécanisme des effets sur le développement sexuel, la toxicité testiculaire et le comportement émotionnel observés chez les rats et d'envisager toute mesure de suivi nécessaire résultant de ces études,
- le CHMP a estimé que le rapport bénéfice-risque de la fluoxétine pour le traitement des épisodes dépressifs majeurs modérés à sévères chez les enfants et les adolescents âgés de 8 à 18 ans était favorable,

Le CHMP a recommandé l'octroi de la modification des autorisations de mise sur le marché pour lesquelles les résumés des caractéristiques du produit, l'étiquetage et les notices sont définis à l'annexe III et dans les conditions définies à l'annexe IV.

### **ANNEXE III**

#### **RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT**

**Remarque: la présente information sur le produit correspond à celle qui a été annexée à la décision rendue par la Commission quant à cette saisine formée sur le fondement de l'article 6, paragraphe 12, et relative aux médicaments contenant de la fluoxétine. Le texte était valable à ce moment-là.**

**Une fois la décision de la Commission connue, les autorités compétentes des États membres mettront à jour les informations relatives au médicament. Il est donc possible que la présente information sur le produit ne corresponde pas au texte actuel.**

## **1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

(Nom de fantaisie)® 20 mg, gélules

<[Voir annexe I - A compléter au niveau national]>

## **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE**

Chaque gélule contient du chlorhydrate de fluoxétine, équivalent à 20 mg de fluoxétine.  
Pour tous les excipients, voir rubrique 6.1.

## **3. FORME PHARMACEUTIQUE**

Gélule.

<[A compléter au niveau national]>

## **4. DONNEES CLINIQUES**

### **4.1 Indications thérapeutiques**

Adultes :

Episodes dépressifs majeurs (c'est-à-dire caractérisés).

Troubles obsessionnels compulsifs.

Boulimie: en complément d'une psychothérapie, indiqué dans la diminution de la fréquence des crises de boulimie et des vomissements ou prise de laxatifs.

Enfants et adolescents âgés de 8 ans ou plus :

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

### **4.2 Posologie et mode d'administration**

Administration orale.

#### *Episodes dépressifs majeurs*

Adultes et sujets âgés: La posologie recommandée est de 20 mg/jour. Elle sera revue et adaptée si nécessaire au cours des 3 à 4 premières semaines du traitement et par la suite si cela est cliniquement justifié. Bien que le risque d'effets indésirables augmente avec la dose, la posologie peut être augmentée progressivement chez certains patients présentant une réponse insuffisante à la posologie de 20 mg/jour, jusqu'à un maximum de 60 mg/jour (cf. rubrique 5.1 Propriétés pharmacodynamiques). Les adaptations posologiques seront faites avec prudence et de façon individuelle, afin de maintenir les patients à la dose minimale efficace.

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

### *Troubles obsessionnels compulsifs*

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

En l'absence d'amélioration dans les 10 semaines, le traitement par fluoxétine devra être reconsidéré. Si la réponse thérapeutique est favorable, le traitement sera poursuivi et la posologie sera ajustée au cas par cas. Bien qu'aucune étude n'ait pu apporter de réponse concernant la durée du traitement par la fluoxétine, les troubles obsessionnels compulsifs constituent une pathologie chronique, il est donc raisonnable de poursuivre le traitement au-delà de 10 semaines chez les patients qui répondent au traitement.

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

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

*Boulimie* - Adultes et sujets âgés: une posologie de 60 mg/jour est recommandée.

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

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

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

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

La gélule et la solution buvable sont des formes bio-équivalentes.

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

Le traitement devrait être instauré et surveillé sous le contrôle d'un médecin spécialiste. La dose initiale est de 10 mg/jour, soit de 2,5ml de « Nom de marque » solution buvable.

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

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

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

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

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

Une posologie inférieure à 20 mg/jour ou intermittente (20 mg un jour sur deux par exemple) devra être envisagée chez les patients ayant une insuffisance hépatique (cf. rubrique 5.2 Propriétés Pharmacocinétiques), ou chez les patients ayant un traitement concomitant susceptible de provoquer une interaction avec la fluoxétine (cf. rubrique 4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions).

*Symptômes de sevrage observés à l'arrêt de (Nom de fantaisie)<sup>®</sup>* : L'arrêt brutal du traitement doit être évité. Lors de l'arrêt du traitement par (Nom de fantaisie)<sup>®</sup>, la dose doit être progressivement diminuée sur une durée d'au moins une à deux semaines, afin de limiter le risque de réactions de sevrage (cf. rubriques 4.4 Mises en gardes spéciales et précautions particulières d'emploi et 4.8 Effets indésirables). Si des symptômes insupportables apparaissent lors de la diminution de la dose ou à l'arrêt du traitement, le retour à la dose précédemment prescrite peut être envisagé. Le médecin pourra ensuite reprendre la diminution de la dose, mais à un rythme plus progressif.

### **4.3 Contre-indications**

Hypersensibilité à la fluoxétine ou à l'un des excipients.

*Inhibiteurs de la Monoamine Oxidase (IMAO)* : Des réactions graves, parfois fatales, ont été rapportées chez des patients recevant un traitement associant un ISRS (Inhibiteur Sélectif de la Recapture de la Sérotonine) avec un IMAO (Inhibiteur de la Monoamine Oxidase) et chez des patients ayant débuté un traitement par IMAO qui avaient récemment interrompu leur traitement par ISRS. Le traitement par fluoxétine ne peut être instauré que deux semaines après l'arrêt d'un IMAO non sélectif.

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

Par conséquent, la fluoxétine est contre-indiquée en association avec un IMAO non sélectif. De même, un délai d'au moins 5 semaines est nécessaire entre l'arrêt du traitement par la fluoxétine et l'instauration d'un traitement par IMAO. Si la fluoxétine a été prescrite de façon chronique et/ou à de fortes doses, un délai plus long doit être envisagé.

L'association de la fluoxétine à un IMAO réversible n'est pas recommandée. Cependant, le traitement par la fluoxétine peut être instauré le jour suivant l'arrêt du traitement par IMAO réversible (par exemple, le moclobémide).

### **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

*Utilisation chez l'enfant et l'adolescent de moins de 18 ans*

Des comportements de type suicidaire (tentatives de suicide et idées suicidaires) et de type hostile (principalement agressivité, comportement d'opposition et colère) ont été plus fréquemment observés au cours des études cliniques chez les enfants et adolescents traités par antidépresseurs par rapport à ceux traités par placebo. (Nom de fantaisie)<sup>®</sup> ne devrait être utilisé chez les enfants et les adolescents âgés de 8 à 18 ans que dans le traitement d'un épisode dépressif majeur (c'est à dire caractérisé) modéré à sévère. (Nom de fantaisie)<sup>®</sup> est déconseillé dans toute autre indication. Si, en cas de nécessité clinique, la décision de traiter est néanmoins prise, le patient devra faire l'objet d'une surveillance attentive pour détecter l'apparition de symptômes suicidaires. De plus, les données de tolérance à long terme chez les enfants et les adolescents, dont les effets sur la croissance, la maturation sexuelle et le développement cognitif, émotionnel et comportemental sont limitées (cf. rubrique 5.3 Données de sécurité préclinique).

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

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

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

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

*Convulsions* : Lors d'un traitement antidépresseur, il existe un risque de convulsion. Par conséquent, comme avec d'autres antidépresseurs, le traitement par la fluoxétine doit être instauré avec précaution chez les patients ayant des antécédents d'épilepsie. Le traitement doit être interrompu chez tout patient présentant une crise d'épilepsie ou une augmentation de la fréquence de celles-ci. La fluoxétine doit être évitée chez les patients présentant une épilepsie instable; une surveillance étroite s'impose chez les patients présentant une épilepsie contrôlée.

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

*Fonction hépatique/rénale* : La fluoxétine est largement métabolisée par le foie et éliminée par les reins. Une posologie inférieure à 20mg/jour ou intermittente (un jour sur deux par exemple) est recommandée lors d'une insuffisance hépatique.

Chez les patients souffrant d'insuffisance rénale sévère (GFR < 10 ml/min), nécessitant une dialyse, et traités par la fluoxétine à la posologie de 20 mg/jour pendant 2 mois, aucune différence des concentrations plasmatiques de fluoxétine ou norfluoxétine n'a été observée par rapport aux contrôles réalisés chez des patients avec une fonction rénale normale.

*Cardiopathie* : Aucune anomalie de conduction entraînant un bloc cardiaque n'a été observée sur les ECG réalisés chez 312 patients ayant reçu de la fluoxétine dans des études cliniques en double aveugle. Cependant, l'expérience clinique étant limitée chez les patients présentant une cardiopathie aiguë, la prudence est recommandée.

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

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

*Suicide/idées suicidaires* : La dépression est associée à un risque accru d'idées suicidaires, de blessures volontaires et de suicide (comportements de type suicidaire). Ce risque persiste jusqu'à l'apparition d'une rémission significative. Comme l'amélioration peut ne pas survenir avant les premières semaines ou plus de traitement, les patients doivent être étroitement surveillés jusqu'à obtention de cette amélioration. L'expérience clinique montre que le risque suicidaire peut augmenter en tout début de guérison.

Les autres troubles psychiatriques pour lesquels (Nom de fantaisie)<sup>®</sup> est prescrit peuvent également être associés à une augmentation du risque de comportement de type suicidaire. De plus, ces troubles peuvent être associés à un épisode dépressif majeur. Les patients traités pour ces autres troubles psychiatriques devront faire l'objet des mêmes précautions que celles concernant les patients traités pour épisode dépressif majeur.

Les patients ayant des antécédents de comportement de type suicidaire, ceux manifestant à un degré important des idées suicidaires avant l'instauration du traitement, sont connus pour présenter un risque supérieur de pensées suicidaires ou de tentatives de suicide, et doivent être étroitement surveillés pendant leur traitement. De plus, il est possible que le risque de comportement suicidaire soit augmenté chez les jeunes adultes.

Les patients (et les personnes qui s'occupent d'eux), doivent être alertés sur la nécessité de surveiller l'apparition de tels événements et de demander un avis médical immédiatement si de tels symptômes apparaissent.

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

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

Le risque de symptômes de sevrage peut dépendre de plusieurs facteurs, dont la durée du traitement, la posologie, ainsi que le rythme de diminution de la posologie. Les réactions les plus fréquentes rapportées étaient les suivantes: sensations vertigineuses, troubles sensoriels (incluant paresthésies), troubles du sommeil (incluant insomnies et rêves intenses), asthénie, agitation ou anxiété, nausées et/ou vomissements, tremblements et céphalées. Ces symptômes sont généralement d'intensité légère à modérée, mais peuvent être d'intensité sévère chez certains patients. Ils apparaissent habituellement dans les tous premiers jours suivant l'arrêt du traitement. Ils sont généralement spontanément résolutifs et disparaissent habituellement en 2 semaines, même si chez certains patients, ils peuvent se

prolonger (2-3 mois ou plus). Il est donc conseillé de diminuer la posologie de (Nom de fantaisie)<sup>®</sup> progressivement sur une durée d'au moins une à deux semaines, selon les besoins du patient (cf. rubrique 4.2 Posologie et mode d'administration: «Symptômes de sevrage observés à l'arrêt de (Nom de fantaisie)<sup>®</sup>).

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

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

*Millepertuis* : Une augmentation des effets sérotoninergiques constituant un syndrome sérotoninergique peut survenir lors de l'association des ISRS avec le millepertuis (*Hypericum perforatum*).

Un syndrome sérotoninergique ou des événements de type syndrome malin des neuroleptiques ont été rarement rapportés au cours d'un traitement par fluoxétine, particulièrement lors de l'association avec d'autres médicaments sérotoninergiques (parmi lesquels le L-tryptophane) et/ou avec des neuroleptiques. Ces syndromes pouvant engager le pronostic vital du patient, le traitement par fluoxétine doit être interrompu si de tels événements apparaissent (caractérisés par la présence concomitante de symptômes tels que hyperthermie, rigidité, myoclonie, dysfonctionnement du système nerveux autonome avec possible fluctuation rapide des constantes vitales, modification de l'état mental avec syndrome confusionnel, irritabilité, agitation importante évoluant vers un délire et coma) et un traitement symptomatique d'appoint doit être instauré.

#### **4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction**

Les études d'interaction n'ont été réalisées que chez l'adulte.

*Demi-vie*: Les longues demi-vies de la fluoxétine et de la norfluoxétine doivent être prises en compte (cf. rubrique 5.2 Propriétés Pharmacocinétiques) lors des interactions médicamenteuses pharmacodynamiques et pharmacocinétiques (par exemple lors du changement d'un traitement par fluoxétine par un autre traitement antidépresseur).

*Inhibiteurs de la Monoamine Oxydase*: (cf. rubrique 4.3 Contre-indications).

Association déconseillée : IMAO-A (cf. rubrique 4.3 Contre-indications).

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi : IMAO-B (sélégiline). Risque de syndrome sérotoninergique. Une surveillance clinique est recommandée.

*Phénytoïne* : Des modifications des concentrations plasmatiques ont été observées lors de l'association de la phénytoïne à la fluoxétine. Dans certains cas, des signes de toxicité sont apparus. Ceci doit être pris en compte lors de la surveillance clinique du patient et du contrôle des concentrations plasmatiques de phénytoïne.

*Médicaments sérotoninergiques* : L'administration concomitante de médicaments sérotoninergiques (tels que le tramadol, les triptans) peut augmenter le risque de syndrome sérotoninergique.

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

*Lithium et tryptophane* : Des syndromes sérotoninergiques ayant été rapportés lors de la prise concomitante d'ISRS avec le lithium ou le tryptophane, la prudence s'impose lors d'une utilisation concomitante de fluoxétine avec ces médicaments. Une surveillance médicale plus étroite et plus fréquente s'impose en cas d'association de la fluoxétine avec le lithium.

*Isoenzyme CYP2D6* : Le métabolisme de la fluoxétine (comme celui des antidépresseurs tricycliques et autres antidépresseurs sélectifs de la sérotonine) dépend du CYP2D6; un traitement concomitant avec des médicaments dépendant de ce même système enzymatique est donc susceptible d'entraîner des interactions médicamenteuses. Le traitement associant des médicaments principalement métabolisés par cette isoenzyme doit être instauré ou ajusté à la dose minimale efficace lorsque l'indice thérapeutique de ce type de médicaments est étroit (cas de la flécaïne, l'encainide, la carbamazépine et les antidépresseurs tricycliques). Cette précaution s'impose également si la fluoxétine a été prise au cours des 5 semaines précédentes.

*Anticoagulants oraux* : Une perturbation des effets anti-coagulants (biologiques et/ou cliniques), variable selon les cas mais entraînant une augmentation des saignements, a rarement été rapportée lors de l'administration concomitante de fluoxétine et d'anticoagulants oraux. Un bilan de la coagulation (taux de prothrombine et INR) doit être réalisé chez les patients recevant de la warfarine lors de l'instauration ou de l'arrêt du traitement par fluoxétine (cf. rubrique 4.4 Mises en garde et précautions particulières d'emploi – *Hémorragies*).

*Electroconvulsivothérapie (ECT)* : De rares cas de crises convulsives prolongées ont été rapportés chez des patients traités par fluoxétine et recevant une ECT. La prudence s'impose chez ces patients.

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

*Millepertuis* : Une augmentation des effets sérotoninergiques, tel qu'un syndrome sérotoninergique, peut survenir lors de la prise concomitante d'ISRS et de préparations contenant du millepertuis (*Hypericum perforatum*).

#### **4.6 Grossesse et allaitement**

*Grossesse* : Les données provenant d'un nombre important de grossesses exposées n'ont pas révélé d'effet tératogène de la fluoxétine. La fluoxétine peut être utilisée au cours de la grossesse, mais une prudence particulière est conseillée notamment en fin de grossesse ou juste avant l'accouchement, en raison des effets rapportés chez les nouveau-nés tels que: irritabilité, tremblements, hypotonie, pleurs persistants, difficultés de succion ou trouble du sommeil. Ces symptômes peuvent être le signe d'effets sérotoninergiques ou d'un syndrome de sevrage. Le délai d'apparition ou la durée de ces symptômes peuvent être liés à la longue demi-vie de la fluoxétine (4-6 jours) et de son métabolite actif, la norfluoxétine (4-16 jours).

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

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

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

#### 4.8 Effets indésirables

Les effets indésirables peuvent diminuer en intensité et en fréquence lors de la poursuite du traitement et ne nécessitent généralement pas l'arrêt du traitement.

Comme pour tous les ISRS, les effets indésirables suivants ont été rapportés :

*Troubles généraux* : Réactions allergiques (tels que prurit, rash, urticaire, réaction anaphylactoïde, vascularite, maladie sérique, œdème de Quincke) (cf. rubriques 4.3 Contre-indications et 4.4 Mises en garde et précautions d'emploi), tremblements, syndrome sérotoninergique, photosensibilité, très rares cas de syndrome de Lyell.

*Appareil digestif* : Troubles gastro-intestinaux (tels que diarrhée, nausées, vomissements, dyspepsie, dysphagie, dysgueusie), bouche sèche. Rares anomalies des fonctions hépatiques. Très rares cas d'hépatite idiosyncrasique.

*Système nerveux* : Céphalées, troubles du sommeil (rêves anormaux, insomnie), sensations vertigineuses, anorexie, fatigue (sommolence), euphorie, mouvements anormaux transitoires (tics, ataxie, tremblements, myoclonies,...), convulsions et rarement agitation psychomotrice/akathisie (cf. rubrique 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi). Très rares cas de syndromes sérotoninergiques.

*Troubles psychiatriques* : Hallucinations, réaction maniaque, confusion, agitation, anxiété et symptômes associés (telle que la nervosité), troubles de la concentration et du cours de la pensée (telle que la dépersonnalisation), attaques de panique, pensées et comportement suicidaires (ces symptômes pouvant être dus à la maladie elle-même).

*Appareil uro-génital* : Rétention urinaire, pollakiurie.

*Troubles sexuels* : (éjaculation retardée ou anejaculation, anorgasmie), priapisme, galactorrhée.

*Troubles divers* : Alopécie, bâillements, trouble de la vision (telles que vision trouble, mydriase), sudation excessive, vasodilatation, arthralgies, myalgies, hypotension orthostatique, ecchymoses.

D'autres manifestations hémorragiques (tels que hémorragies gynécologiques, saignements gastro-intestinaux et autres saignements cutanéomuqueux) ont rarement été rapportés (cf. rubrique 4.4 Mises en garde et précautions particulières d'emploi – *Hémorragies*).

*Hyponatrémie* : De rares cas d'hyponatrémie (dont certains avec des concentrations inférieures à 110 mmol/l) ont été rapportés, et semblent réversibles à l'arrêt du traitement par la fluoxétine. Certains cas pourraient être liés à un syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique. La plupart des cas ont été décrits chez des patients âgés et chez des patients prenant des diurétiques ou d'autres hypovolémiques.

*Système respiratoire* : Pharyngite, dyspnée. De rares atteintes pulmonaires (dont des processus inflammatoires de différents types histologiques et/ou une fibrose) ont été rapportées. La dyspnée peut être le seul symptôme avant-coureur.

*Symptômes de sevrage observés à l'arrêt du traitement par fluoxétine* : L'arrêt du traitement par fluoxétine induit fréquemment des symptômes de sevrage. Les réactions les plus fréquemment

rapportées sont les suivantes: sensations vertigineuses, troubles sensoriels (incluant paresthésie), troubles du sommeil (incluant insomnies et rêves intenses), asthénie, agitation ou anxiété, nausées et/ou vomissement, tremblements et céphalées. Généralement ces symptômes sont d'intensité légère à modérée et spontanément résolutifs, bien qu'ils puissent être d'intensité sévère et/ou se prolonger chez certains patients (cf. rubrique 4.4 Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi).

Il est donc conseillé de diminuer progressivement les doses lorsque le traitement par (Nom de fantaisie)<sup>®</sup> n'est plus nécessaire (cf. rubriques 4.2 Posologie et mode d'administration et 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi).

*Enfants et adolescents (cf. rubrique 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi) :* Des comportements de type suicidaire (tentatives de suicide et idées suicidaires) et de type hostile ont été plus fréquemment observés au cours des études cliniques chez les enfants et adolescents traités par antidépresseurs par rapport à ceux traités par placebo.

La tolérance de la fluoxétine n'a pas été évaluée de façon systématique au-delà de 19 semaines de traitement.

Dans les études cliniques menées en pédiatrie, des cas de réactions maniaques, incluant manie et hypomanie, ont été rapportés (2,6% dans le groupe des patients traités par la fluoxétine versus 0% dans le groupe placebo), conduisant à un arrêt du traitement dans la majorité des cas. Ces patients ne présentaient pas d'antécédents d'épisodes hypomaniaques/maniaques.

Dans une étude clinique de 19 semaines, les enfants et les adolescents traités par la fluoxétine ont présenté un ralentissement de la courbe de croissance et de la courbe de poids (en moyenne, -1,1 cm en taille ( $p=0,004$ ) et -1,1 kg en poids ( $p=0,008$ ) versus le groupe placebo). Des cas isolés de retard de croissance ont également été rapportés au cours de l'expérience clinique.

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

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

#### **4.9 Surdosage**

Les cas de surdosage à la fluoxétine seule sont habituellement d'évolution peu sévère. Les symptômes retrouvés sont: nausées, vomissements, convulsions, troubles cardiovasculaires allant des arythmies asymptomatiques à l'arrêt cardiaque, atteinte pulmonaire et troubles du système nerveux central pouvant aller de l'agitation jusqu'au coma. Les cas de décès attribués au surdosage par la fluoxétine seule ont été extrêmement rares. Une surveillance cardiaque et des fonctions vitales est recommandée en complément d'un traitement symptomatique. Il n'existe pas d'antidote spécifique de la fluoxétine.

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

## 5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

### 5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: ANTIDEPRESSEURS / INHIBITEURS SELECTIFS DE LA RECAPTURE DE LA SEROTONINE, code ATC: N06 AB03.

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

La fluoxétine n'a pratiquement pas d'affinité pour les autres récepteurs tels que les récepteurs  $\alpha_1$ -,  $\alpha_2$ - et  $\beta$ -adrénergiques, dopaminergiques, histaminergiques<sub>1</sub> (H<sub>1</sub>), muscariniques et les récepteurs de l'acide gamma-aminobutyrique (GABA).

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

*Relation effet-dose* : Dans les études à dose fixe chez des patients souffrant d'épisode dépressif majeur, on observe une courbe dose-réponse aplatie qui n'évoque aucun avantage en terme d'efficacité à utiliser des doses supérieures aux doses recommandées. Toutefois, l'expérience clinique montre que l'augmentation posologique peut être bénéfique pour certains patients.

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

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

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

**Episodes dépressifs majeurs (enfants et adolescents)** : Des études cliniques versus placebo ont été conduites chez les enfants et adolescents âgés de 8 ans et plus. Lors de deux études pivots court terme, (Nom de fantaisie)<sup>®</sup> à la dose de 20 mg a été significativement plus efficace versus placebo, tel que mesuré par la réduction des scores CDRS-R totaux (Childhood Depression Rating Scale-Revised) et des scores CGI-I (Clinical Global Impression of Improvement). Dans les deux études, lors de trois différentes évaluations effectuées par des pédopsychiatres, les patients répondaient aux critères d'un état dépressif majeur modéré à sévère (critères DSM-III ou DSM-IV). L'efficacité observée dans les

études cliniques réalisées avec la fluoxétine pourrait être liée à l'inclusion d'une population sélective de patients (patients qui n'ont pas présenté de guérison spontanée sur une période de 3 à 5 semaines et dont la dépression a perduré malgré une surveillance étroite). Les données d'efficacité et de tolérance au-delà de 9 semaines sont limitées. Généralement, l'efficacité de la fluoxétine a été modérée.

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

## **5.2 Propriétés pharmacocinétiques**

### *Absorption*

La fluoxétine est bien absorbée après administration orale. La biodisponibilité n'est pas modifiée par la prise alimentaire.

### *Distribution*

La liaison de la fluoxétine aux protéines plasmatiques est élevée (environ 95 %). La fluoxétine est largement distribuée (volume de distribution: 20-40l/kg). Les concentrations plasmatiques à l'équilibre sont obtenues après plusieurs semaines d'administration. Les concentrations plasmatiques à l'équilibre après une administration prolongée sont similaires aux concentrations observées après 4 ou 5 semaines.

### *Métabolisme*

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

### *Élimination*

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

### *Population à risque*

- **Sujet âgé** : Les paramètres pharmacocinétiques ne sont pas modifiés chez le sujet âgé en bonne santé comparativement au sujet jeune.
- **Enfants et adolescents** : La concentration moyenne en fluoxétine est approximativement deux fois plus élevée chez les enfants que chez les adolescents, celle de la norfluoxétine est 1,5 fois plus élevée chez les enfants que chez les adolescents. Les concentrations plasmatiques à l'équilibre varient avec le poids corporel de l'enfant et sont plus élevées chez les enfants de faible poids (cf. rubrique 4.2 Posologie et mode d'administration). Comme chez les adultes, la fluoxétine et la norfluoxétine s'accumulent largement après prise orale répétée ; les concentrations à l'équilibre ont été atteintes dans les 3 à 4 semaines de traitement quotidien.

- Insuffisant hépatique : En cas d'insuffisance hépatique (cirrhose alcoolique), les demi-vies de la fluoxétine et de la norfluoxétine sont augmentées: elles peuvent atteindre respectivement 7 et 12 jours. Une posologie plus faible ou moins fréquente doit être envisagée.
- Insuffisants rénaux : Après administration unique de fluoxétine chez des patients ayant une insuffisance rénale légère, modérée ou totale (anurie), les paramètres pharmacocinétiques ne sont pas modifiés comparativement au sujet sain. Toutefois, après administrations répétées, une augmentation du plateau des concentrations plasmatiques à l'équilibre peut être observée.

### 5.3 Données de sécurité précliniques

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

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

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

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

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

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

## 6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

### 6.1 Liste des excipients

Amidon de maïs,  
Huile de silicone.

*Composition de l'enveloppe de la gélule :*

Bleu patenté V,  
Oxyde de fer jaune,  
Dioxyde de titane,  
Gélatine.

*Encre d'impression comestible de qualité pharmaceutique :*

*Formule 1:*

Gomme laque,  
Propylène glycol,  
Hydroxyde d'ammonium,  
Oxyde de fer noir (E172).

*Formule 2:*

Gomme laque,  
Lécithine de soja,  
Anti mousse DC 1510,  
Oxyde de fer noir (E172).

## **6.2 Incompatibilités**

Sans objet.

## **6.3 Durée de conservation**

3 ans.

## **6.4 Précautions particulières de conservation**

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

## **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

<[A compléter au niveau national]>

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

## **6.6 Précautions particulières d'élimination**

Pas d'exigences particulières.

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

<[Voir annexe I - A compléter au niveau national]>

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

<[A compléter au niveau national]>

## **9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION**

<[A compléter au niveau national]>

**10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE**

<[A compléter au niveau national]>

## **1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

(Nom de fantaisie)<sup>®</sup> 20 mg/5 ml, solution buvable en flacon

<[Voir annexe I - A compléter au niveau national]>

## **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE**

5 ml de solution contiennent du chlorhydrate de fluoxétine, correspondant à 20 mg de fluoxétine.

Pour tous les excipients, voir rubrique 6.1.

## **3. FORME PHARMACEUTIQUE**

Solution buvable.

<[A compléter au niveau national]>

## **4. DONNEES CLINIQUES**

### **4.1 Indications thérapeutiques**

Adultes :

Episodes dépressifs majeurs (c'est-à-dire caractérisés).

Troubles obsessionnels compulsifs.

Boulimie: en complément d'une psychothérapie, indiqué dans la diminution de la fréquence des crises de boulimie et des vomissements ou prise de laxatifs.

Enfants et adolescents âgés de 8 ans ou plus :

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

### **4.2 Posologie et mode d'administration**

Administration orale.

#### *Episodes dépressifs majeurs*

Adultes et sujets âgés: La posologie recommandée est de 20 mg/jour. Elle sera revue et adaptée si nécessaire au cours des 3 à 4 premières semaines du traitement et par la suite si cela est cliniquement justifié. Bien que le risque d'effets indésirables augmente avec la dose, la posologie peut être augmentée progressivement chez certains patients présentant une réponse insuffisante à la posologie de 20 mg/jour, jusqu'à un maximum de 60 mg/jour (cf. rubrique 5.1 Propriétés pharmacodynamiques). Les adaptations posologiques seront faites avec prudence et de façon individuelle, afin de maintenir les patients à la dose minimale efficace.

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

### *Troubles obsessionnels compulsifs*

Adultes et sujets âgés: la posologie recommandée est de 20mg/jour. Bien qu'il existe un risque accru d'effets indésirables à des doses supérieures, une augmentation progressive de la posologie peut être envisagée chez certains patients en cas de réponse insuffisante après deux semaines de traitement à la posologie de 20 mg/jour, jusqu'à un maximum de 60 mg/jour. En l'absence d'amélioration dans les 10 semaines, le traitement par fluoxétine devra être reconsidéré. Si la réponse thérapeutique est favorable, le traitement sera poursuivi et la posologie sera ajustée au cas par cas. Bien qu'aucune étude n'ait pu apporter de réponse concernant la durée du traitement par la fluoxétine, les troubles obsessionnels compulsifs constituent une pathologie chronique, il est donc raisonnable de poursuivre le traitement au-delà de 10 semaines chez les patients qui répondent au traitement.

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

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

*Boulimie* - Adultes et sujets âgés: une posologie de 60 mg/jour est recommandée.

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

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

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

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

La gélule et la solution buvable sont des formes bio-équivalentes.

Enfants et adolescents âgés de 8 ans ou plus – (Episode dépressif majeur modéré à sévère) : Le traitement devrait être instauré et surveillé sous le contrôle d'un médecin spécialiste. La dose initiale est de 10 mg/jour, soit de 2,5ml de « Nom de marque » solution buvable.

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

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

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

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

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

Une posologie inférieure à 20 mg/jour ou intermittente (20 mg un jour sur deux par exemple) devra être envisagée chez les patients ayant une insuffisance hépatique (cf. rubrique 5.2 Propriétés Pharmacocinétiques), ou chez les patients ayant un traitement concomitant susceptible de provoquer une interaction avec la fluoxétine (cf. rubrique 4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions).

*Symptômes de sevrage observés à l'arrêt de (Nom de fantaisie)<sup>®</sup>* : L'arrêt brutal du traitement doit être évité. Lors de l'arrêt du traitement par (Nom de fantaisie)<sup>®</sup>, la dose doit être progressivement diminuée sur une durée d'au moins une à deux semaines, afin de limiter le risque de réactions de sevrage (cf. rubriques 4.4 Mises en gardes spéciales et précautions particulières d'emploi et 4.8 Effets indésirables). Si des symptômes insupportables apparaissent lors de la diminution de la dose ou à l'arrêt du traitement, le retour à la dose précédemment prescrite peut être envisagé. Le médecin pourra ensuite reprendre la diminution de la dose, mais à un rythme plus progressif.

### **4.3 Contre-indications**

Hypersensibilité à la fluoxétine ou à l'un des excipients.

*Inhibiteurs de la Monoamine Oxidase (IMAO)* : Des réactions graves, parfois fatales, ont été rapportées chez des patients recevant un traitement associant un ISRS (Inhibiteur Sélectif de la Recapture de la Sérotonine) avec un IMAO (Inhibiteur de la Monoamine Oxidase) et chez des patients ayant débuté un traitement par IMAO qui avaient récemment interrompu leur traitement par ISRS. Le traitement par fluoxétine ne peut être instauré que deux semaines après l'arrêt d'un IMAO non sélectif.

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

Par conséquent, la fluoxétine est contre-indiquée en association avec un IMAO non sélectif. De même, un délai d'au moins 5 semaines est nécessaire entre l'arrêt du traitement par la fluoxétine et l'instauration d'un traitement par IMAO. Si la fluoxétine a été prescrite de façon chronique et/ou à de fortes doses, un délai plus long doit être envisagé.

L'association de la fluoxétine à un IMAO réversible n'est pas recommandée. Cependant, le traitement par la fluoxétine peut être instauré le jour suivant l'arrêt du traitement par IMAO réversible (par exemple, le moclobémide).

### **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

#### *Utilisation chez l'enfant et l'adolescent de moins de 18 ans*

Des comportements de type suicidaire (tentatives de suicide et idées suicidaires) et de type hostile (principalement agressivité, comportement d'opposition et colère) ont été plus fréquemment observés au cours des études cliniques chez les enfants et adolescents traités par antidépresseurs par rapport à ceux traités par placebo. (Nom de fantaisie)<sup>®</sup> ne devrait être utilisé chez les enfants et les adolescents âgés de 8 à 18 ans que dans le traitement d'un épisode dépressif majeur (c'est à dire caractérisé) modéré à sévère. (Nom de fantaisie)<sup>®</sup> est déconseillé dans toute autre indication. Si, en cas de nécessité clinique, la décision de traiter est néanmoins prise, le patient devra faire l'objet d'une surveillance attentive pour détecter l'apparition de symptômes suicidaires. De plus, les données de

tolérance à long terme chez les enfants et les adolescents, dont les effets sur la croissance, la maturation sexuelle et le développement cognitif, émotionnel et comportemental sont limitées (cf. rubrique 5.3 Données de sécurité préclinique).

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

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

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

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

*Convulsions* : Lors d'un traitement antidépresseur, il existe un risque de convulsion. Par conséquent, comme avec d'autres antidépresseurs, le traitement par la fluoxétine doit être instauré avec précaution chez les patients ayant des antécédents d'épilepsie. Le traitement doit être interrompu chez tout patient présentant une crise d'épilepsie ou une augmentation de la fréquence de celles-ci. La fluoxétine doit être évitée chez les patients présentant une épilepsie instable; une surveillance étroite s'impose chez les patients présentant une épilepsie contrôlée.

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

*Fonction hépatique/rénale* : La fluoxétine est largement métabolisée par le foie et éliminée par les reins. Une posologie inférieure à 20mg/jour ou intermittente (un jour sur deux par exemple) est recommandée lors d'une insuffisance hépatique.

Chez les patients souffrant d'insuffisance rénale sévère (GFR < 10 ml/min), nécessitant une dialyse, et traités par la fluoxétine à la posologie de 20 mg/jour pendant 2 mois, aucune différence des concentrations plasmatiques de fluoxétine ou norfluoxétine n'a été observée par rapport aux contrôles réalisés chez des patients avec une fonction rénale normale.

*Cardiopathie* : Aucune anomalie de conduction entraînant un bloc cardiaque n'a été observée sur les ECG réalisés chez 312 patients ayant reçu de la fluoxétine dans des études cliniques en double aveugle. Cependant, l'expérience clinique étant limitée chez les patients présentant une cardiopathie aiguë, la prudence est recommandée.

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

*Diabète* : Chez les patients diabétiques, la glycémie peut être perturbée lors d'un traitement par ISRS. Des hypoglycémies au cours du traitement et des hyperglycémies à l'arrêt du traitement par fluoxétine

ont été rapportées. La posologie de l'insuline et/ou du traitement antidiabétique oral devra éventuellement être ajustée.

En cas de diabète ou de régime hypoglycémique, tenir compte de la teneur en saccharose (3 g de saccharose par 5 ml de solution).

*Suicide/idées suicidaires* : La dépression est associée à un risque accru d'idées suicidaires, de blessures volontaires et de suicide (comportements de type suicidaire). Ce risque persiste jusqu'à l'apparition d'une rémission significative. Comme l'amélioration peut ne pas survenir avant les premières semaines ou plus de traitement, les patients doivent être étroitement surveillés jusqu'à obtention de cette amélioration. L'expérience clinique montre que le risque suicidaire peut augmenter en tout début de guérison.

Les autres troubles psychiatriques pour lesquels (Nom de fantaisie)<sup>®</sup> est prescrit peuvent également être associés à une augmentation du risque de comportement de type suicidaire. De plus, ces troubles peuvent être associés à un épisode dépressif majeur. Les patients traités pour ces autres troubles psychiatriques devront faire l'objet des mêmes précautions que celles concernant les patients traités pour épisode dépressif majeur.

Les patients ayant des antécédents de comportement de type suicidaire, ceux manifestant à un degré important des idées suicidaires avant l'instauration du traitement, sont connus pour présenter un risque supérieur de pensées suicidaires ou de tentatives de suicide, et doivent être étroitement surveillés pendant leur traitement. De plus, il est possible que le risque de comportement suicidaire soit augmenté chez les jeunes adultes.

Les patients (et les personnes qui s'occupent d'eux), doivent être alertés sur la nécessité de surveiller l'apparition de tels événements et de demander un avis médical immédiatement si de tels symptômes apparaissent.

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

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

Le risque de symptômes de sevrage peut dépendre de plusieurs facteurs, dont la durée du traitement, la posologie, ainsi que le rythme de diminution de la posologie. Les réactions les plus fréquentes rapportées étaient les suivantes: sensations vertigineuses, troubles sensoriels (incluant paresthésies), troubles du sommeil (incluant insomnies et rêves intenses), asthénie, agitation ou anxiété, nausées et/ou vomissements, tremblements et céphalées. Ces symptômes sont généralement d'intensité légère à modérée, mais peuvent être d'intensité sévère chez certains patients. Ils apparaissent habituellement dans les tous premiers jours suivant l'arrêt du traitement. Ils sont généralement spontanément résolutifs et disparaissent habituellement en 2 semaines, même si chez certains patients, ils peuvent se prolonger (2-3 mois ou plus). Il est donc conseillé de diminuer la posologie de (Nom de fantaisie)<sup>®</sup> progressivement sur une durée d'au moins une à deux semaines, selon les besoins du patient (cf. rubrique 4.2 Posologie et mode d'administration: «Symptômes de sevrage observés à l'arrêt de (Nom de fantaisie)<sup>®</sup>»).

*Hémorragie* : Des cas de saignements cutanés à type d'ecchymoses et de purpura ont été rapportés au cours des traitements par ISRS. Les ecchymoses ont été rapportées comme un effet indésirable peu fréquent lors d'un traitement par la fluoxétine. D'autres manifestations hémorragiques (telles que les

hémorragies gynécologiques, les saignements gastro-intestinaux et autres saignements cutanéo-muqueux) ont rarement été signalées. Une attention particulière est recommandée chez les patients traités par ISRS, surtout chez ceux traités simultanément par des anticoagulants oraux, par des médicaments agissant sur la fonction plaquettaire (tels que les antipsychotiques atypiques comme la clozapine, les phénothiazines, la plupart des antidépresseurs tricycliques, l'acide acétylsalicylique et les AINS) ou par d'autres médicaments susceptibles d'augmenter le risque de saignement, ainsi que chez les patients ayant des antécédents d'anomalies de l'hémostase.

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

*Millepertuis* : Une augmentation des effets sérotoninergiques constituant un syndrome sérotoninergique peut survenir lors de l'association des ISRS avec le millepertuis (*Hypericum perforatum*).

Un syndrome sérotoninergique ou des événements de type syndrome malin des neuroleptiques ont été rarement rapportés au cours d'un traitement par fluoxétine, particulièrement lors de l'association avec d'autres médicaments sérotoninergiques (parmi lesquels le L-tryptophane) et/ou avec des neuroleptiques. Ces syndromes pouvant engager le pronostic vital du patient, le traitement par fluoxétine doit être interrompu si de tels événements apparaissent (caractérisés par la présence concomitante de symptômes tels que hyperthermie, rigidité, myoclonie, dysfonctionnement du système nerveux autonome avec possible fluctuation rapide des constantes vitales, modification de l'état mental avec syndrome confusionnel, irritabilité, agitation importante évoluant vers un délire et coma) et un traitement symptomatique d'appoint doit être instauré.

(Nom de fantaisie)<sup>®</sup> solution buvable contient du saccharose. Les patients souffrant d'intolérance au fructose, de syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou de déficit en sucrase-isomaltase (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.

#### **4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction**

Les études d'interaction n'ont été réalisées que chez l'adulte.

*Demi-vie* : Les longues demi-vies de la fluoxétine et de la norfluoxétine doivent être prises en compte (cf. rubrique 5.2 Propriétés Pharmacocinétiques) lors des interactions médicamenteuses pharmacodynamiques et pharmacocinétiques (par exemple lors du changement d'un traitement par fluoxétine par un autre traitement antidépresseur).

*Inhibiteurs de la Monoamine Oxydase*: (cf. rubrique 4.3 Contre-indications).

Association déconseillée : IMAO-A (cf. rubrique 4.3 Contre-indications).

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi : IMAO-B (sélégiline). Risque de syndrome sérotoninergique. Une surveillance clinique est recommandée.

*Phénytoïne* : Des modifications des concentrations plasmatiques ont été observées lors de l'association de la phénytoïne à la fluoxétine. Dans certains cas, des signes de toxicité sont apparus. Ceci doit être pris en compte lors de la surveillance clinique du patient et du contrôle des concentrations plasmatiques de phénytoïne.

*Médicaments sérotoninergiques* : L'administration concomitante de médicaments sérotoninergiques (tels que le tramadol, les triptans) peut augmenter le risque de syndrome sérotoninergique. L'utilisation concomitante des triptans entraîne un risque supplémentaire de vasoconstriction artérielle coronaire et d'hypertension artérielle.

*Lithium et tryptophane* : Des syndromes sérotoninergiques ayant été rapportés lors de la prise concomitante d'ISRS avec le lithium ou le tryptophane, la prudence s'impose lors d'une utilisation concomitante de fluoxétine avec ces médicaments. Une surveillance médicale plus étroite et plus fréquente s'impose en cas d'association de la fluoxétine avec le lithium.

*Isoenzyme CYP2D6* : Le métabolisme de la fluoxétine (comme celui des antidépresseurs tricycliques et autres antidépresseurs sélectifs de la sérotonine) dépend du CYP2D6; un traitement concomitant avec des médicaments dépendant de ce même système enzymatique est donc susceptible d'entraîner des interactions médicamenteuses. Le traitement associant des médicaments principalement métabolisés par cette isoenzyme doit être instauré ou ajusté à la dose minimale efficace lorsque l'indice thérapeutique de ce type de médicaments est étroit (cas de la flécaïne, l'encaïnide, la carbamazépine et les antidépresseurs tricycliques). Cette précaution s'impose également si la fluoxétine a été prise au cours des 5 semaines précédentes.

*Anticoagulants oraux* : Une perturbation des effets anti-coagulants (biologiques et/ou cliniques), variable selon les cas mais entraînant une augmentation des saignements, a rarement été rapportée lors de l'administration concomitante de fluoxétine et d'anticoagulants oraux. Un bilan de la coagulation (taux de prothrombine et INR) doit être réalisé chez les patients recevant de la warfarine lors de l'instauration ou de l'arrêt du traitement par fluoxétine (cf. rubrique 4.4 Mises en garde et précautions particulières d'emploi – *Hémorragies*).

*Electroconvulsivothérapie (ECT)* : De rares cas de crises convulsives prolongées ont été rapportés chez des patients traités par fluoxétine et recevant une ECT. La prudence s'impose chez ces patients.

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

*Millepertuis* : Une augmentation des effets sérotoninergiques, tel qu'un syndrome sérotoninergique, peut survenir lors de la prise concomitante d'ISRS et de préparations contenant du millepertuis (*Hypericum perforatum*).

#### **4.6 Grossesse et allaitement**

*Grossesse* : Les données provenant d'un nombre important de grossesses exposées n'ont pas révélé d'effet tératogène de la fluoxétine. La fluoxétine peut être utilisée au cours de la grossesse, mais une prudence particulière est conseillée notamment en fin de grossesse ou juste avant l'accouchement, en raison des effets rapportés chez les nouveau-nés tels que: irritabilité, tremblements, hypotonie, pleurs persistants, difficultés de succion ou trouble du sommeil. Ces symptômes peuvent être le signe d'effets sérotoninergiques ou d'un syndrome de sevrage. Le délai d'apparition ou la durée de ces symptômes peuvent être liés à la longue demi-vie de la fluoxétine (4-6 jours) et de son métabolite actif, la norfluoxétine (4-16 jours).

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

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

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

#### 4.8 Effets indésirables

Les effets indésirables peuvent diminuer en intensité et en fréquence lors de la poursuite du traitement et ne nécessitent généralement pas l'arrêt du traitement.

Comme pour tous les ISRS, les effets indésirables suivants ont été rapportés :

*Troubles généraux* : Réactions allergiques (tels que prurit, rash, urticaire, réaction anaphylactoïde, vascularite, maladie sérique, œdème de Quincke) (cf. rubriques 4.3 Contre-indications et 4.4 Mises en garde et précautions d'emploi), tremblements, syndrome sérotoninergique, photosensibilité, très rares cas de syndrome de Lyell.

*Appareil digestif* : Troubles gastro-intestinaux (tels que diarrhée, nausées, vomissements, dyspepsie, dysphagie, dysgueusie), bouche sèche. Rares anomalies des fonctions hépatiques. Très rares cas d'hépatite idiosyncrasique.

*Système nerveux* : Céphalées, troubles du sommeil (rêves anormaux, insomnie), sensations vertigineuses, anorexie, fatigue (sommolence), euphorie, mouvements anormaux transitoires (tics, ataxie, tremblements, myoclonies,...), convulsions et rarement agitation psychomotrice/akathisie (cf. rubrique 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi). Très rares cas de syndromes sérotoninergiques.

*Troubles psychiatriques* : Hallucinations, réaction maniaque, confusion, agitation, anxiété et symptômes associés (telle que la nervosité), troubles de la concentration et du cours de la pensée (telle que la dépersonnalisation), attaques de panique, pensées et comportement suicidaires (ces symptômes pouvant être dus à la maladie elle-même).

*Appareil uro-génital* : Rétention urinaire, pollakiurie. Troubles sexuels (éjaculation retardée ou anejaculation, anorgasmie), priapisme, galactorrhée.

*Troubles divers* : Alopécie, bâillements, trouble de la vision (telles que vision trouble, mydriase), sudation excessive, vasodilatation, arthralgies, myalgies, hypotension orthostatique, ecchymoses.

D'autres manifestations hémorragiques (tels que hémorragies gynécologiques, saignements gastro-intestinaux et autres saignements cutanéomuqueux) ont rarement été rapportés (cf. rubrique 4.4 Mises en garde et précautions d'emploi – *Hémorragies*).

*Hyponatrémie* : De rares cas d'hyponatrémie (dont certains avec des concentrations inférieures à 110 mmol/l) ont été rapportés, et semblent réversibles à l'arrêt du traitement par la fluoxétine. Certains cas pourraient être liés à un syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique. La plupart des cas ont été décrits chez des patients âgés et chez des patients prenant des diurétiques ou d'autres hypovolémiques.

*Système respiratoire* : Pharyngite, dyspnée. De rares atteintes pulmonaires (dont des processus inflammatoires de différents types histologiques et/ou une fibrose) ont été rapportées. La dyspnée peut être le seul symptôme avant-coureur.

*Symptômes de sevrage observés à l'arrêt du traitement par fluoxétine* : L'arrêt du traitement par fluoxétine induit fréquemment des symptômes de sevrage. Les réactions les plus fréquemment rapportées sont les suivantes: sensations vertigineuses, troubles sensoriels (incluant paresthésie), troubles du sommeil (incluant insomnies et rêves intenses), asthénie, agitation ou anxiété, nausées et/ou vomissement, tremblements et céphalées. Généralement ces symptômes sont d'intensité légère à modérée et spontanément résolutifs, bien qu'ils puissent être d'intensité sévère et/ou se prolonger chez certains patients (cf. rubrique 4.4 Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi). Il est donc conseillé de diminuer progressivement les doses lorsque le traitement par (Nom de fantaisie)<sup>®</sup> n'est plus nécessaire (cf. rubriques 4.2 Posologie et mode d'administration et 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi).

*Enfants et adolescents (cf. rubrique 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi)* : Des comportements de type suicidaire (tentatives de suicide et idées suicidaires) et de type hostile ont été plus fréquemment observés au cours des études cliniques chez les enfants et adolescents traités par antidépresseurs par rapport à ceux traités par placebo.

La tolérance de la fluoxétine n'a pas été évaluée de façon systématique au-delà de 19 semaines de traitement.

Dans les études cliniques menées en pédiatrie, des cas de réactions maniaques, incluant manie et hypomanie, ont été rapportés (2,6% dans le groupe des patients traités par la fluoxétine versus 0% dans le groupe placebo), conduisant à un arrêt du traitement dans la majorité des cas. Ces patients ne présentaient pas d'antécédents d'épisodes hypomaniaques/maniaques.

Dans une étude clinique de 19 semaines, les enfants et les adolescents traités par la fluoxétine ont présenté un ralentissement de la courbe de croissance et de la courbe de poids (en moyenne, -1,1 cm en taille ( $p=0,004$ ) et -1,1 kg en poids ( $p=0,008$ ) versus le groupe placebo). Des cas isolés de retard de croissance ont également été rapportés au cours de l'expérience clinique.

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

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

#### **4.9 Surdosage**

Les cas de surdosage à la fluoxétine seule sont habituellement d'évolution peu sévère. Les symptômes retrouvés sont: nausées, vomissements, convulsions, troubles cardiovasculaires allant des arythmies asymptomatiques à l'arrêt cardiaque, atteinte pulmonaire et troubles du système nerveux central pouvant aller de l'agitation jusqu'au coma. Les cas de décès attribués au surdosage par la fluoxétine seule ont été extrêmement rares. Une surveillance cardiaque et des fonctions vitales est recommandée en complément d'un traitement symptomatique. Il n'existe pas d'antidote spécifique de la fluoxétine.

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

## 5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

### 5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: ANTIDEPRESSEURS / INHIBITEURS SELECTIFS DE LA RECAPTURE DE LA SEROTONINE, code ATC: N06 AB03.

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

La fluoxétine n'a pratiquement pas d'affinité pour les autres récepteurs tels que les récepteurs  $\alpha_1$ -,  $\alpha_2$ - et  $\beta$ -adrénergiques, dopaminergiques, histaminergiques<sub>1</sub> (H<sub>1</sub>), muscariniques et les récepteurs de l'acide gamma-aminobutyrique (GABA).

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

*Relation effet-dose* : Dans les études à dose fixe chez des patients souffrant d'épisode dépressif majeur, on observe une courbe dose-réponse aplatie qui n'évoque aucun avantage en terme d'efficacité à utiliser des doses supérieures aux doses recommandées. Toutefois, l'expérience clinique montre que l'augmentation posologique peut être bénéfique pour certains patients.

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

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

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

**Episodes dépressifs majeurs (enfants et adolescents)** : Des études cliniques versus placebo ont été conduites chez les enfants et adolescents âgés de 8 ans et plus. Lors de deux études pivots court terme, (Nom de fantaisie)<sup>®</sup> à la dose de 20 mg a été significativement plus efficace versus placebo, tel que mesuré par la réduction des scores CDRS-R totaux (Childhood Depression Rating Scale-Revised) et des scores CGI-I (Clinical Global Impression of Improvement). Dans les deux études, lors de trois différentes évaluations effectuées par des pédopsychiatres, les patients répondaient aux critères d'un

état dépressif majeur modéré à sévère (critères DSM-III ou DSM-IV). L'efficacité observée dans les études cliniques réalisées avec la fluoxétine pourrait être liée à l'inclusion d'une population sélective de patients (patients qui n'ont pas présenté de guérison spontanée sur une période de 3 à 5 semaines et dont la dépression a perduré malgré une surveillance étroite). Les données d'efficacité et de tolérance au-delà de 9 semaines sont limitées. Généralement, l'efficacité de la fluoxétine a été modérée.

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

## **5.2 Propriétés pharmacocinétiques**

### *Absorption*

La fluoxétine est bien absorbée après administration orale. La biodisponibilité n'est pas modifiée par la prise alimentaire.

### *Distribution*

La liaison de la fluoxétine aux protéines plasmatiques est élevée (environ 95 %). La fluoxétine est largement distribuée (volume de distribution: 20-40l/kg). Les concentrations plasmatiques à l'équilibre sont obtenues après plusieurs semaines d'administration. Les concentrations plasmatiques à l'équilibre après une administration prolongée sont similaires aux concentrations observées après 4 ou 5 semaines.

### *Métabolisme*

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

### *Élimination*

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

### *Population à risque*

- **Sujet âgé** : Les paramètres pharmacocinétiques ne sont pas modifiés chez le sujet âgé en bonne santé comparativement au sujet jeune.
- **Enfants et adolescents** : La concentration moyenne en fluoxétine est approximativement deux fois plus élevée chez les enfants que chez les adolescents, celle de la norfluoxétine est 1,5 fois plus élevée chez les enfants que chez les adolescents. Les concentrations plasmatiques à l'équilibre varient avec le poids corporel de l'enfant et sont plus élevées chez les enfants de faible poids (cf. rubrique 4.2 Posologie et mode d'administration). Comme chez les adultes, la fluoxétine et la norfluoxétine s'accumulent largement après prise orale répétée ; les concentrations à l'équilibre ont été atteintes dans les 3 à 4 semaines de traitement quotidien.

- Insuffisant hépatique : En cas d'insuffisance hépatique (cirrhose alcoolique), les demi-vies de la fluoxétine et de la norfluoxétine sont augmentées: elles peuvent atteindre respectivement 7 et 12 jours. Une posologie plus faible ou moins fréquente doit être envisagée.
- Insuffisants rénaux : Après administration unique de fluoxétine chez des patients ayant une insuffisance rénale légère, modérée ou totale (anurie), les paramètres pharmacocinétiques ne sont pas modifiés comparativement au sujet sain. Toutefois, après administrations répétées, une augmentation du plateau des concentrations plasmatiques à l'équilibre peut être observée.

### 5.3 Données de sécurité précliniques

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

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

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

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

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

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

## 6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

### 6.1 Liste des excipients

Acide benzoïque,  
Saccharose,  
Glycérol,  
Arôme de menthe (contenant 0,23 % d'alcool),  
Eau purifiée.

### 6.2 Incompatibilités

Sans objet.

### 6.3 Durée de conservation

2 ans.

#### **6.4 Précautions particulières de conservation**

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

#### **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

<[A compléter au niveau national]>

Un godet doseur ou une seringue pour administration orale est fourni.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

#### **6.6 Précautions particulières d'élimination**

<Pas d'exigences particulières.>

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

<[Voir annexe I - A compléter au niveau national]>

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

<[A compléter au niveau national]>

### **9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION**

<[A compléter au niveau national]>

### **10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE**

<[A compléter au niveau national]>

## **ETIQUETAGE ET NOTICE**

## **ETIQUETAGE**

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR**  
**(Nom de fantaisie)®20 mg, gélule**

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

(Nom de fantaisie)® 20 mg, gélule

<[Voir annexe I - A compléter au niveau national]>

Chlorhydrate du fluoxétine

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

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

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

<[Voir annexe I - A compléter au niveau national]>

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Voie orale.

Lire la notice avant utilisation

**6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS**

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

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE**

**8. DATE DE PEREMPTION**

EXP {MM/AAAA}

**9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION**

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

**10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

<[Voir annexe I - A compléter au niveau national]>

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

<[Voir annexe I - A compléter au niveau national]>

**13. NUMERO DU LOT**

Lot {numéro}

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

Médicament soumis à prescription médicale.

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

(Nom de fantaisie)® 20 mg

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES  
THERMOFORMEES OU LES FILMS THERMOSOUEDES  
(Nom de fantaisie)®20 mg, gélule**

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

(Nom de fantaisie)® 20 mg, gélule

<[Voir annexe I - A compléter au niveau national]>

Chlorhydrate du fluoxétine

**2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

<[Voir annexe I - A compléter au niveau national]>

**3. DATE DE PEREMPTION**

EXP {MM/AAAA}

**4. NUMERO DE LOT**

Lot {numéro}

**5. AUTRES**

(Les jours de la semaine seront imprimés de façon abrégée)

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR**  
**(Nom de fantaisie)® 20 mg/5 ml, solution buvable en flacon**

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

(Nom de fantaisie)® 20 mg/5 ml, solution buvable en flacon

<[Voir annexe I - A compléter au niveau national]>

Chlorhydrate du fluoxétine

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

5 ml de solution orale contiennent du chlorhydrate de fluoxétine, correspondant à 20 mg de fluoxétine.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Contient également du saccharose. Pour plus d'information, lire la notice.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

<[Voir annexe I - A compléter au niveau national]>

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Voie orale.

Lire la notice avant utilisation

**6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS**

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

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE**

**8. DATE DE PEREMPTION**

EXP {MM/AAAA}

**9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION**

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

**10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

<[Voir annexe I - A compléter au niveau national]>

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

<[Voir annexe I - A compléter au niveau national]>

**13. NUMERO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

Médicament soumis à prescription médicale.

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

(Nom de fantaisie)<sup>®</sup> 20 mg/5ml

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE  
(Nom de fantaisie)® 20 mg/5 ml, solution buvable en flacon**

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

(Nom de fantaisie)® 20 mg/5 ml, solution buvable en flacon

<[Voir annexe I - A compléter au niveau national]>

Chlorhydrate du fluoxétine

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

5 ml de solution orale contiennent du chlorhydrate de fluoxétine, correspondant à 20 mg de fluoxétine.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Contient également du saccharose. Pour plus d'information, lire la notice.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

<[Voir annexe I - A compléter au niveau national]>

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Voie orale.

Lire la notice avant utilisation

**6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE  
CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS**

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

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE**

**8. DATE DE PEREMPTION**

EXP {MM/AAAA}

**9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION**

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

**10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

<[Voir annexe I - A compléter au niveau national]>

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

<[Voir annexe I - A compléter au niveau national]>

**13. NUMERO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

Médicament soumis à prescription médicale.

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

## **NOTICE**

## NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

**(Nom de fantaisie)<sup>®</sup> 20 mg, gélules**

<[Voir annexe I - A compléter au niveau national]>

chlorhydrate de fluoxétine

**Veillez lire attentivement l'intégralité de cette notice avant d'utiliser ce médicament.**

- Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez toute autre question, si vous avez un doute, demandez plus d'informations à votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit . Ne le donnez jamais à quelqu'un d'autre, même en cas de symptômes identiques, cela pourrait lui être nocif.
- Si l'un des effets indésirables devient sérieux ou si vous remarquez un effet indésirable non mentionné dans cette notice, parlez en à votre médecin ou votre pharmacien.

### **Dans cette notice:**

1. Qu'est-ce que (Nom de fantaisie)<sup>®</sup> et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre (Nom de fantaisie)<sup>®</sup>
3. Comment prendre (Nom de fantaisie)<sup>®</sup>
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver (Nom de fantaisie)<sup>®</sup>
6. Informations supplémentaires

### **1. QU'EST-CE QUE (Nom de fantaisie)<sup>®</sup> ET DANS QUEL CAS EST-IL UTILISE**

(Nom de fantaisie)<sup>®</sup> appartient à la famille de médicaments appelés Antidépresseurs inhibiteurs de la recapture de la sérotonine.

Ce médicament vous a été prescrit pour traiter :

Chez l'adulte:

- Soit un épisode dépressif,
- Soit des troubles obsessionnels compulsifs,
- Soit la boulimie: (Nom de fantaisie)<sup>®</sup> est utilisé en complément d'une psychothérapie pour la diminution de la fréquence des crises de boulimie, des vomissements ou de la prise de laxatifs.

Chez l'enfant âgé de 8 ans et plus et l'adolescent :

- Un épisode dépressif modéré à sévère qui ne répond pas à une prise en charge psychothérapeutique d'au moins 4 à 6 séances. Ce traitement antidépresseur ne devrait être proposé aux enfants et adolescents qu'en association avec une prise en charge psychothérapeutique.

### **2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAITRE AVANT DE PRENDRE (Nom de fantaisie)<sup>®</sup>**

**Ne prenez jamais (Nom de fantaisie)<sup>®</sup> et prévenez votre médecin ou votre pharmacien si un des cas suivants s'applique à vous :**

- Si vous êtes allergique (hypersensible) à (Nom de fantaisie)<sup>®</sup> ou à l'un des autres composants contenus dans (Nom de fantaisie)<sup>®</sup>. Une allergie peut se manifester par une éruption cutanée, des démangeaisons, un gonflement du visage ou des lèvres, ou un essoufflement.

- Si vous prenez des médicaments appartenant à la classe des inhibiteurs non sélectifs de la monoamine oxydase ou des inhibiteurs réversibles de la monoamine oxydase de type A (appelés IMAO), médicaments également utilisés dans le traitement de la dépression. L'association de ces médicaments ou le passage de l'un à l'autre, présente un risque de réactions graves, voire mortelles.
- Pour certains IMAO (appelés IMAO irréversibles; par exemple, tranlycypromine), le traitement par (Nom de fantaisie)® ne doit être commencé que 2 semaines après l'arrêt de l'IMAO. Cependant, pour d'autres IMAO (appelés IMAO-A réversibles; par exemple, moclobémide), le traitement par (Nom de fantaisie)® peut être initié le jour suivant l'arrêt de l'IMAO.
- Ne prenez aucun IMAO pendant au moins les 5 semaines qui suivent l'arrêt de votre traitement par (Nom de fantaisie)®. Si (Nom de fantaisie)® vous était prescrit pendant une longue durée et/ou à des doses élevées, votre médecin devra envisager un intervalle de temps plus long. A titre d'exemple, les IMAO incluent : le nialamide, l'iproniazide, la sélégiline, le moclobémide, la phénelzine, la tranlycypromine, l'isocarboxacide et la toloxatone.

**Faites attention avec (Nom de fantaisie)® et prévenez votre médecin ou votre pharmacien dans les situations suivantes :**

- Eruptions cutanées ou autres réactions allergiques (comme des démangeaisons, un gonflement des lèvres ou du visage ou une diminution ou perte de souffle) : arrêtez tout de suite votre traitement et contactez immédiatement votre médecin.
- Convulsions ou antécédents d'épilepsie : en cas de crise convulsive ou si vous constatez que la fréquence des crises augmente, contactez votre médecin immédiatement, il pourrait arrêter le traitement par (Nom de fantaisie)®.
- Antécédents de manie : en cas de survenue d'un état maniaque, contactez votre médecin immédiatement, il pourrait arrêter le traitement par (Nom de fantaisie)®.
- Diabète : (votre médecin pourrait être amené à adapter votre dose d'insuline ou de tout autre traitement antidiabétique).
- Maladie du foie : votre médecin pourrait être amené à adapter la posologie de votre traitement.
- Problèmes cardiaques.
- Prise de diurétique, notamment si vous êtes une personne âgée.
- Electroconvulsivothérapie.
- Antécédent d'anomalies de la coagulation ou si vous constatez l'apparition d'ecchymoses ou un saignement inhabituel.
- Prise de médicaments qui agissent sur la coagulation du sang : voir rubrique « *Prise d'autres médicaments* »).
- Début de fièvre, spasme musculaire ou tremblement, modifications de votre état mental tels que confusion, irritabilité et agitation extrême : vous pouvez souffrir d'un syndrome appelé « syndrome sérotoninergique » ou « syndrome malin des neuroleptiques ». Bien que ce syndrome n'apparaisse que rarement, il peut menacer le pronostic vital, contactez votre médecin immédiatement, le traitement (Nom de fantaisie)® pourrait être arrêté.
- Idées suicidaires ou blessures volontaires. La dépression est associée à un risque augmenté d'idées suicidaires, de blessures volontaires et de suicide. Ce risque persiste jusqu'à l'apparition des signes d'amélioration de votre état. Ces signes d'amélioration peuvent n'apparaître qu'après 3 à 4 semaines après avoir commencé le traitement par (Nom de fantaisie)®, votre médecin vous surveillera étroitement au début du traitement. D'autres troubles psychiatriques pour lesquels (Nom de fantaisie)® est indiqué peuvent également être associés à un risque augmenté d'événements de type suicidaire. Les patients souffrant d'autres troubles que la dépression feront donc l'objet des mêmes précautions.

**Utilisation chez l'enfant et l'adolescent de moins de 18 ans**

Les patients de moins de 18 ans présentent un risque accru d'effets indésirables, tels que tentative de suicide, pensées suicidaires et comportement hostile (principalement agressivité, comportement d'opposition et colère) lorsqu'ils sont traités par cette classe de médicaments. (Nom de fantaisie)® ne devrait être utilisé chez les enfants et adolescents âgés de 8 à 18 ans uniquement dans le cadre du

traitement des épisodes dépressifs modérés à sévères (en association à une psychothérapie). (Nom de fantaisie)<sup>®</sup> est déconseillé dans toute autre indication.

Les données relatives à la sécurité à long terme, concernant la croissance, la puberté, le développement mental, émotionnel et comportemental de l'utilisation de (Nom de fantaisie)<sup>®</sup> chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans sont limitées. Néanmoins, il est possible que votre médecin décide de prescrire (Nom de fantaisie)<sup>®</sup> à des patients de moins de 18 ans souffrant d'épisodes dépressifs modérés à sévères en association avec une psychothérapie, si il/elle décide que c'est dans l'intérêt du patient. Si votre médecin a prescrit (Nom de fantaisie)<sup>®</sup> à un patient de moins de 18 ans et que vous désirez en discuter, adressez-vous à lui. Vous devez informer votre médecin si l'un des symptômes énumérés ci-dessus apparaît ou s'aggrave chez un patient de moins de 18 ans prenant (Nom de fantaisie)<sup>®</sup>.

(Nom de fantaisie)<sup>®</sup> ne doit pas être utilisé chez les enfants de moins de 8 ans.

### **Prise d'autres médicaments**

Veuillez indiquer à votre médecin ou à votre pharmacien si vous prenez ou avez pris récemment d'autres médicaments (durant les cinq dernières semaines), y compris les médicaments obtenus sans ordonnance.

Ce médicament peut affecter le mécanisme d'action d'autres médicaments (interaction). Une interaction peut survenir avec :

- les inhibiteurs de la MAO (utilisés pour traiter la dépression) : les Inhibiteurs de la MAO non sélectifs et de la MAO-A (moclobémide) ne doivent pas être utilisés avec la (Nom de fantaisie)<sup>®</sup> (voir section « Ne prenez pas (Nom de fantaisie)<sup>®</sup> »), car des effets graves voire fatals (syndrome sérotoninergique) peuvent survenir. Les Inhibiteurs de la MAO-B (sélégiline) peuvent être utilisés avec la (Nom de fantaisie)<sup>®</sup> sous la surveillance étroite de votre médecin.
- le lithium, le tryptophane : lorsqu'ils sont co-administrés avec (Nom de fantaisie)<sup>®</sup>, il existe un risque augmenté de syndrome sérotoninergique. Lorsque (Nom de fantaisie)<sup>®</sup> est utilisé en association avec le lithium, votre médecin devra effectuer des bilans plus fréquemment.
- la phénytoïne (pour l'épilepsie) : (Nom de fantaisie)<sup>®</sup> pouvant modifier le taux de ce médicament dans le sang, votre médecin pourrait être amené à introduire la phénytoïne avec plus de précautions et effectuer des bilans plus fréquemment.
- la clozapine (utilisée pour traiter certains troubles mentaux), le tramadol (un anti douleur) ou les triptans (pour les migraines): il existe un risque augmenté d'hypertension.
- la flécaïnide ou l'encainide (pour les problèmes cardiaques), la carbamazépine (pour l'épilepsie), les antidépresseurs tricycliques (par exemple, imipramine, desipramine et amytriptylène): (Nom de fantaisie)<sup>®</sup> pouvant modifier les taux de ces médicaments dans le sang, votre médecin pourrait avoir à diminuer leur dose lorsqu'ils sont administrés avec (Nom de fantaisie)<sup>®</sup>.
- La warfarine ou autres médicaments utilisés pour fluidifier le sang : (Nom de fantaisie)<sup>®</sup> peut modifier l'effet de ces médicaments sur le sang. Si le traitement par (Nom de fantaisie)<sup>®</sup> est commencé ou arrêté pendant votre traitement par la warfarine, votre médecin devra pratiquer certains contrôles.

Vous ne devez pas commencer à prendre du millepertuis pendant votre traitement par (Nom de fantaisie)<sup>®</sup>, car cela pourrait causer plus d'effets indésirables. Si vous prenez déjà du millepertuis avant de commencer votre traitement par (Nom de fantaisie)<sup>®</sup>, arrêter de prendre le millepertuis et informez-en votre médecin lors de votre prochaine visite.

### **Aliments et boissons**

- (Nom de fantaisie)<sup>®</sup> peut être pris pendant ou hors des repas, selon votre préférence.
- Vous devez éviter toute prise d'alcool pendant votre traitement par (Nom de fantaisie)<sup>®</sup>.

### **Grossesse et allaitement**

Demandez conseil à votre médecin ou votre pharmacien avant de prendre tout médicament.

*Grossesse :*

Les informations recueillies à ce jour n'indiquent pas d'augmentation du risque lié à la prise durant la grossesse. Toutefois, la prudence s'impose lors de l'utilisation durant la grossesse, notamment à la fin de la grossesse ou juste avant l'accouchement, car les effets suivants ont été rapportés chez les nouveaux-nés : irritabilité, tremblement, faiblesse musculaire, pleurs persistants, difficultés de succion ou trouble du sommeil.

*Allaitement :*

(Nom de fantaisie)<sup>®</sup> passe dans le lait maternel et peut causer des effets indésirables chez les nourrissons. Vous ne devez allaiter que si cela est réellement nécessaire. Si l'allaitement se poursuit, votre médecin pourrait vous prescrire une posologie de (Nom de fantaisie)<sup>®</sup> plus faible.

### **Conduite de véhicules et utilisation de machines**

Ce médicament pouvant modifier l'attention et les capacités de réaction, il ne faut pas conduire sans l'avis de votre médecin ou de votre pharmacien.

### **3. COMMENT PRENDRE (Nom de fantaisie)<sup>®</sup>**

Respectez toujours la posologie indiquée par votre médecin. En cas d'incertitude, consultez votre médecin ou votre pharmacien. La dose habituelle est :

- Dépression : La dose recommandée est de 20 mg par jour. Votre médecin reverra et adaptera la dose si nécessaire dans les 3 à 4 semaines suivant le début du traitement. Si nécessaire, la dose peut être augmentée progressivement jusqu'à une dose maximale de 60 mg/jour. Il est possible que vous ne vous sentiez pas mieux immédiatement après le début du traitement. Ceci est habituel car l'amélioration des symptômes dépressifs peut n'apparaître qu'après les premières semaines de traitement. Les patients souffrant de dépression doivent suivre leur traitement pendant au moins 6 mois.
- Boulimie : La dose recommandée est de 60 mg/jour.
- Troubles obsessionnels compulsifs : La dose recommandée est de 20 mg/jour. Votre médecin reverra et adaptera la dose si nécessaire après 2 semaines de traitement. Si nécessaire, la dose peut être augmentée progressivement jusqu'à une dose maximale de 60 mg/jour. Si aucune amélioration n'est constatée dans les 10 semaines, votre médecin évaluera la nécessité de poursuivre le traitement par (Nom de fantaisie)<sup>®</sup>.
- Enfants et adolescents âgés de 8 ans à 18 ans souffrant de dépression : le traitement devrait être initié et surveillé sous le contrôle d'un spécialiste. La dose initiale est de 10 mg/jour (correspondant à 2,5 ml de (Nom de fantaisie)<sup>®</sup>solution buvable en flacon). Après une à deux semaines de traitement, votre médecin peut augmenter la dose à 20 mg/jour. La dose doit être augmentée avec prudence afin de garantir que vous recevez la dose minimale efficace. Les enfants de faible poids peuvent nécessiter des doses plus faibles. Votre médecin évaluera la nécessité de poursuivre le traitement au-delà de 6 mois. Si vous n'êtes pas amélioré par votre traitement, celui-ci doit être réévalué.

Si vous êtes une personne âgée, votre médecin augmentera la dose plus prudemment, et la dose journalière ne devra pas dépasser 40 mg/ jour en général. La dose maximale est de 60 mg/jour.

Si vous avez des problèmes de foie ou prenez d'autres médicaments qui pourraient avoir un effet sur la fluoxétine, votre médecin peut décider de vous prescrire une dose plus faible ou vous demander de prendre (Nom de fantaisie)<sup>®</sup>un jour sur deux.

### **Mode d'administration**

- Avalez les gélules avec un verre d'eau. Ne mâcher pas les gélules.

### **Si vous avez pris plus de (Nom de fantaisie)<sup>®</sup> que vous n'auriez dû**

- Si vous avez pris trop de gélules, allez au service des urgences hospitalières le plus proche, ou prévenez immédiatement votre médecin.
- Emportez votre boîte de (Nom de fantaisie)® avec vous si vous le pouvez.

Les symptômes de surdosage incluent : nausées, vomissements, convulsions, problèmes cardiaques (tels que battement cardiaque irrégulier et arrêt cardiaque), problèmes pulmonaires et trouble du système nerveux central allant de l'agitation au coma.

#### **Si vous oubliez de prendre (Nom de fantaisie)®**

- Si vous avez sauté une prise, ne vous inquiétez pas. Prenez votre prochaine prise le jour suivant à l'horaire habituel. Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oubliée de prendre.
- Pour ne pas oublier de prendre (Nom de fantaisie)®, il est conseillé de prendre votre traitement à heure fixe tous les jours.

#### **Si vous arrêtez de prendre (Nom de fantaisie)®**

**N'arrêtez pas le traitement par (Nom de fantaisie)® sans avis médical.** Il est important que vous continuiez de prendre ce médicament.

- N'arrêtez pas de prendre votre médicament sans l'avoir d'abord demandé à votre médecin, même si vous vous sentez mieux.
- Faites en sorte de ne jamais manquer de médicaments.

Il est possible que vous ressentiez les symptômes suivants à l'arrêt du traitement par (Nom de fantaisie)® :

Sensations de vertiges, sensations de picotements d'aiguille, troubles du sommeil (rêves agités, cauchemars, insomnie) ; sensation de nervosité ou d'agitation, fatigue ou faiblesse inhabituelles, anxiété, nausées/vomissements, tremblements, maux de tête.

Ces symptômes à l'arrêt du traitement par (Nom de fantaisie)® sont souvent ressentis comme modérés et disparaissent d'eux-mêmes en quelques semaines. Si vous ressentez ces symptômes, veuillez contacter votre médecin.

Lors de l'arrêt de (Nom de fantaisie)®, votre médecin vous aidera à réduire progressivement les doses sur une à deux semaines - ceci afin de réduire le risque d'apparition de symptômes de sevrage.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de (Nom de fantaisie)®, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

## **4. QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS**

Comme tous les médicaments, (Nom de fantaisie)® est susceptible d'être à l'origine d'effets indésirables, même si ceux-ci ne touchent pas tous les patients.

- En cas d'éruption cutanée ou de réaction allergique, comme des démangeaisons, un gonflement de la langue/des lèvres ou une respiration bruyante/diminution du souffle, arrêtez de prendre votre traitement immédiatement et prévenez votre médecin.
- Si vous vous sentez nerveux, que vous avez une incapacité déplaisante à rester assis ou debout tranquillement, vous pouvez souffrir d'akathisie; l'augmentation des doses de (Nom de fantaisie)® peut aggraver ces symptômes. Si vous ressentez ces symptômes, **contactez votre médecin.**
- **Prévenez immédiatement votre médecin** si votre peau commence à rougir, à présenter des cloques ou à peler. Ceci est très rare.

Certains patients ont eu :

- Une association de symptômes (appelé « syndrome sérotoninergique ») incluant une fièvre inexplicable avec une augmentation de la respiration ou du rythme cardiaque, des sueurs, des spasmes musculaires ou des tremblements, une confusion, une extrême agitation ou une torpeur (rarement) ;
- Des sensations de faiblesse, somnolence ou confusion surtout chez les personnes âgées et les personnes (âgées) prenant des diurétiques ;
- Une érection prolongée et douloureuse ;
- Une irritabilité et une extrême agitation.

**Si vous avez un des effets indésirables mentionnés ci-dessus, vous devez immédiatement contacter votre médecin.**

Si vous avez un des symptômes mentionnés ci-dessous et qu'il vous gêne ou persiste, prévenez votre médecin ou votre pharmacien.

**Organisme en général :** frissons, sensibilité à la lumière du soleil, perte de poids.

**Système digestif :** diarrhées et gêne gastrique, vomissements, mauvaise digestion, difficultés à avaler ou modification du goût, ou sécheresse de la bouche. Des troubles de la fonction hépatique (foie) ont été rarement rapportés, avec de très rares cas d'hépatites.

**Système nerveux :** maux de tête, troubles du sommeil ou rêves inhabituels, sensations de vertiges, baisse de l'appétit, fatigue, humeur anormalement gaie, mouvements incontrôlables, crises convulsives, sensation de nervosité extrême, hallucinations, comportements extravagants atypiques, confusion, agitation, anxiété, nervosité, incapacité à se concentrer ou à réfléchir correctement, attaques de panique, pensées suicidaires ou de blessures volontaires.

**Système urogénital et troubles sexuels :** difficultés à uriner ou besoin d'uriner trop fréquemment, difficultés sexuelles, érections prolongées et montées de lait.

**Système respiratoire :** mal de gorge, perte de souffle. Des problèmes pulmonaires (incluant des affections de type inflammatoire de causes diverses et/ou des fibroses) ont été rarement rapportés.

**Autres :** perte de cheveux, bâillements, vision trouble, ecchymoses d'origine non expliquée ou saignements, sueurs, bouffées de chaleur, sensation de vertige lors du passage à la position debout, ou douleur des articulations ou des muscles, diminution de la quantité de sodium dans le sang.

La plupart de ces effets indésirables disparaissent après les premières semaines de traitement.

**En outre, chez les enfants et les adolescents (8-18 ans) :** (Nom de fantaisie)<sup>®</sup> peut induire un ralentissement de la croissance et de la puberté.

Si vous remarquez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice, ou si vous ressentez un des effets mentionnés comme étant sérieux, veuillez en informer votre médecin ou votre pharmacien.

## **5 COMMENT CONSERVER (Nom de fantaisie)<sup>®</sup>**

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

- Ne pas utiliser (Nom de fantaisie)<sup>®</sup> après la date de péremption mentionnée sur la boîte. La date d'expiration fait référence au dernier jour du mois.
- Ne pas conserver les gélules de (Nom de fantaisie)<sup>®</sup> à une température dépassant 25°C.
- Les médicaments ne doivent pas être jetés au tout à l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien que faire des médicaments inutilisés. Ces mesures permettront de protéger l'environnement.

## 6. INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES

### Que contient (Nom de fantaisie)<sup>®</sup> 20 mg, gélule :

La substance active est le chlorhydrate de fluoxétine.

Les autres composants à l'intérieur de la gélule sont : amidon de maïs et huile de silicone.

La gélule est composée de gélatine, bleu patenté V (E 131), oxyde de fer jaune (E 172), dioxyde de titane (E 171).

L'encre noire d'impression comestible contient : shellac, propylène glycol, hydroxyde d'ammonium, oxyde de fer noir (E 172) (formulation 1) ou shellac, lécithine de soja, anti mousse DC 1510, oxyde de fer noir (E 172) (formulation 2).

### A quoi ressemble (Nom de fantaisie)<sup>®</sup> et contenu de l'emballage

<[A compléter au niveau national]>

### Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché et fabricant

<[Voir annexe I - A compléter au niveau national]>

### Ce médicament est enregistré dans les pays suivants sous le nom de marque indiqué :

Autriche : Fluctine

Belgique : Prozac, Fontex, Fluoxetine 'Lilly'

France: Prozac, Fluoxetine 'Lilly'

Irlande, Italie, Pays-Bas, Portugal, Espagne, Royaume-Uni : Prozac

Allemagne : Fluctin

Grèce : Ladose

Suède : Fontex

Luxembourg : Prozac, Fontex

<[Voir annexe I - A compléter au niveau national]>

**La dernière date à laquelle cette notice a été approuvée est {MM/AAAA}.**

<[A compléter au niveau national]>

## NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

**(Nom de fantaisie)<sup>®</sup> 20 mg/5 ml, solution buvable**

<[Voir annexe I - A compléter au niveau national]>

chlorhydrate de fluoxétine

**Veillez lire attentivement l'intégralité de cette notice avant d'utiliser ce médicament.**

- Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez toute autre question, si vous avez un doute, demandez plus d'informations à votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez jamais à quelqu'un d'autre, même en cas de symptômes identiques, cela pourrait lui être nocif.
- Si l'un des effets indésirables devient sérieux ou si vous remarquez un effet indésirable non mentionné dans cette notice, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien.

### **Dans cette notice:**

1. Qu'est-ce que (Nom de fantaisie)<sup>®</sup> et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre (Nom de fantaisie)<sup>®</sup>
3. Comment prendre (Nom de fantaisie)<sup>®</sup>
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver (Nom de fantaisie)<sup>®</sup>
6. Informations supplémentaires

## **1. QU'EST-CE QUE (Nom de fantaisie)<sup>®</sup> ET DANS QUEL CAS EST-IL UTILISÉ**

(Nom de fantaisie)<sup>®</sup> appartient à la famille de médicaments appelés Antidépresseurs inhibiteurs de la recapture de la sérotonine.

Ce médicament vous a été prescrit pour traiter :

Chez l'adulte :

- Soit un épisode dépressif,
- Soit des troubles obsessionnels compulsifs,
- Soit la boulimie: (Nom de fantaisie)<sup>®</sup> est utilisé en complément d'une psychothérapie pour la diminution de la fréquence des crises de boulimie, des vomissements ou de la prise de laxatifs.

Chez l'enfant âgé de 8 ans et plus ou un adolescent:

- Un épisode dépressif modéré à sévère qui ne répond pas à une prise en charge psychothérapeutique d'au moins 4 à 6 séances. Ce traitement antidépresseur ne devrait être proposé aux enfants et adolescents qu'en association avec une prise en charge psychothérapeutique.

## **2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAITRE AVANT DE PRENDRE (Nom de fantaisie)<sup>®</sup>**

**Ne prenez jamais (Nom de fantaisie)<sup>®</sup> et prévenez votre médecin ou votre pharmacien si un des cas suivants s'applique à vous :**

- Si vous êtes allergique (hypersensible) à (Nom de fantaisie)<sup>®</sup> ou à l'un des autres composants contenus dans (Nom de fantaisie)<sup>®</sup>. Une allergie peut se manifester par une éruption cutanée, des démangeaisons, un gonflement du visage ou des lèvres, ou un essoufflement.
- Si vous prenez des médicaments appartenant à la classe des inhibiteurs non sélectifs de la monoamine oxydase ou des inhibiteurs réversibles de la monoamine oxydase de type A (appelés

IMAO), médicaments également utilisés dans le traitement de la dépression. L'association de ces médicaments ou le passage de l'un à l'autre, présente un risque de réactions graves, voire mortelles.

- Pour certains IMAO (appelés IMAO irréversibles; par exemple, tranlycypromine), le traitement par (Nom de fantaisie)® ne doit être commencé que 2 semaines après l'arrêt de l'IMAO.
- Cependant, pour d'autres IMAO (appelés IMAO-A réversibles; par exemple, moclobémide), le traitement par (Nom de fantaisie)® peut être initié le jour suivant l'arrêt de l'IMAO.
- Ne prenez aucun IMAO pendant au moins les 5 semaines qui suivent l'arrêt de votre traitement par (Nom de fantaisie)®. Si (Nom de fantaisie)® vous était prescrit pendant une longue durée et/ou à des doses élevées, votre médecin devra envisager un intervalle de temps plus long. A titre d'exemple, les IMAO incluent : le nialamide, l'iproniazide, la sélégiline, le moclobémide, la phénelzine, la tranlycypromine, l'isocarboxacide et la toloxatone.

**Faites attention avec (Nom de fantaisie)® et prévenez votre médecin ou votre pharmacien dans les situations suivantes :**

- Eruptions cutanées ou autres réactions allergiques (comme des démangeaisons, un gonflement des lèvres ou du visage ou une diminution ou perte de souffle) : arrêtez tout de suite votre traitement et contactez immédiatement votre médecin.
- Convulsions ou antécédents d'épilepsie : en cas de crise convulsive ou si vous constatez que la fréquence des crises augmente, contactez votre médecin immédiatement, il pourrait arrêter le traitement par (Nom de fantaisie)® pourrait être arrêté.
- Antécédents de manie : en cas de survenue d'un état maniaque, contactez votre médecin immédiatement, il pourrait arrêter le traitement par (Nom de fantaisie)®.
- Diabète : votre médecin pourrait être amené à adapter votre dose d'insuline ou de tout autre traitement antidiabétique.
- Maladie du foie : votre médecin pourrait être amené à adapter la posologie de votre traitement.
- Problèmes cardiaques.
- Prise de diurétique, notamment si vous êtes une personne âgée.
- Electroconvulsivothérapie.
- Antécédent d'anomalies de la coagulation si vous constatez l'apparition d'ecchymoses ou un saignement inhabituel.
- Prise de médicaments qui agissent sur la coagulation du sang : voir rubrique « *Prise d'autres médicaments* ».
- Début de fièvre, spasme musculaire ou tremblement, modifications de votre état mental tels que confusion, irritabilité et agitation extrême : vous pouvez souffrir d'un syndrome appelé « syndrome sérotoninergique » ou « syndrome malin des neuroleptiques ». Bien que ce syndrome n'apparaisse que rarement, il peut menacer le pronostic vital, contactez votre médecin immédiatement, le traitement par (Nom de fantaisie)® pourrait être arrêté.
- Idées suicidaires ou blessures volontaires. La dépression est associée à un risque augmenté d'idées suicidaires, de blessures volontaires et de suicide. Ce risque persiste jusqu'à l'apparition des signes d'amélioration de votre état. Ces signes d'amélioration peuvent n'apparaître qu'après 3 à 4 semaines après avoir commencé le traitement par (Nom de fantaisie)®, votre médecin vous surveillera étroitement au début du traitement. D'autres troubles psychiatriques pour lesquels (Nom de fantaisie)® est indiqué peuvent également être associés à un risque augmenté d'événements de type suicidaire. Les patients souffrant d'autres troubles que la dépression feront donc l'objet des mêmes précautions.

**Utilisation chez l'enfant et l'adolescent de moins de 18 ans**

Les patients de moins de 18 ans présentent un risque accru d'effets indésirables, tels que tentative de suicide, pensées suicidaires et comportement hostile (principalement agressivité, comportement d'opposition et colère) lorsqu'ils sont traités par cette classe de médicaments. (Nom de fantaisie)® ne devrait être utilisé chez les enfants et adolescents âgés de 8 à 18 ans uniquement dans le cadre du traitement des épisodes dépressifs modérés à sévères (en association à une psychothérapie). (Nom de fantaisie)® est déconseillé dans toute autre indication.

Les données relatives à la sécurité à long terme, concernant la croissance, la puberté, le développement mental, émotionnel et comportemental de l'utilisation de (Nom de fantaisie)<sup>®</sup> chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans sont limitées. Néanmoins, il est possible que votre médecin décide de prescrire (Nom de fantaisie)<sup>®</sup> à des patients de moins de 18 ans souffrant d'épisodes dépressifs modérés à sévères en association avec une psychothérapie, si il/elle décide que c'est dans l'intérêt du patient. Si votre médecin a prescrit (Nom de fantaisie)<sup>®</sup> à un patient de moins de 18 ans et que vous désirez en discuter, adressez-vous à lui. Vous devez informer votre médecin si l'un des symptômes énumérés ci-dessus apparaît ou s'aggrave chez un patient de moins de 18 ans prenant (Nom de fantaisie)<sup>®</sup>.

(Nom de fantaisie)<sup>®</sup> ne doit pas être utilisé chez les enfants de moins de 8 ans.

### **Prise d'autres médicaments**

Veillez indiquer à votre médecin ou à votre pharmacien si vous prenez ou avez pris récemment d'autres médicaments (durant les cinq dernières semaines), y compris les médicaments obtenus sans ordonnance.

Ce médicament peut affecter le mécanisme d'action d'autres médicaments (interaction). Une interaction peut survenir avec :

- les inhibiteurs de la MAO (utilisés pour traiter la dépression) : les Inhibiteurs de la MAO non sélectifs et de la MAO-A (moclobémide) ne doivent pas être utilisés avec la (Nom de fantaisie)<sup>®</sup> (voir section « Ne prenez pas (Nom de fantaisie)<sup>®</sup> »), car des effets graves voire fatals (syndrome sérotoninergique) peuvent survenir. Les Inhibiteurs de la MAO-B (sélégiline) peuvent être utilisés avec (Nom de fantaisie)<sup>®</sup> sous la surveillance étroite de votre médecin.
- le lithium, le tryptophane : lorsqu'ils sont co-administrés avec (Nom de fantaisie)<sup>®</sup>, il existe un risque augmenté de syndrome sérotoninergique. Lorsque (Nom de fantaisie)<sup>®</sup> est utilisé en association avec le lithium, votre médecin devra effectuer des bilans plus fréquemment.
- la phénytoïne (pour l'épilepsie) : (Nom de fantaisie)<sup>®</sup> pouvant modifier le taux de ce médicament dans le sang, votre médecin pourrait être amené à introduire la phénytoïne avec plus de précautions et effectuer des bilans plus fréquemment.
- la clozapine (utilisée pour traiter certains troubles mentaux), le tramadol (un anti douleur) ou les triptans (pour les migraines): il existe un risque augmenté d'hypertension.
- la flécaïnide ou l'éncaïnide (pour les problèmes cardiaques), la carbamazépine (pour l'épilepsie), les antidépresseurs tricycliques (par exemple, imipramine, desipramine et amytriptylène) : (Nom de fantaisie)<sup>®</sup> pouvant modifier les taux de ces médicaments dans le sang, votre médecin pourrait avoir à diminuer leur dose lorsqu'ils sont administrés avec (Nom de fantaisie)<sup>®</sup>.
- la warfarine ou autres médicaments utilisés pour fluidifier le sang : (Nom de fantaisie)<sup>®</sup> peut modifier l'effet de ces médicaments sur le sang. Si le traitement par (Nom de fantaisie)<sup>®</sup> est commencé ou arrêté pendant votre traitement par la warfarine, votre médecin devra pratiquer certains contrôles.
- Vous ne devez pas commencer à prendre du millepertuis pendant votre traitement par (Nom de fantaisie)<sup>®</sup>, car cela pourrait causer plus d'effets indésirables. Si vous prenez déjà du millepertuis avant de commencer votre traitement par (Nom de fantaisie)<sup>®</sup>, arrêter de prendre le millepertuis et informez-en votre médecin lors de votre prochaine visite.

### **Aliments et boissons**

- (Nom de fantaisie)<sup>®</sup> peut être pris pendant ou hors des repas, selon votre préférence.
- Vous devez éviter toute prise d'alcool pendant votre traitement par (Nom de fantaisie)<sup>®</sup>.

### **Grossesse et allaitement**

Demandez conseil à votre médecin ou votre pharmacien avant de prendre tout médicament.

### *Grossesse :*

Les informations recueillies à ce jour n'indiquent pas d'augmentation du risque lié à la prise durant la grossesse. Toutefois, la prudence s'impose lors de l'utilisation durant la grossesse, notamment à la fin de la grossesse ou juste avant l'accouchement, car les effets suivants ont été rapportés chez les nouveaux-nés : irritabilité, tremblement, faiblesse musculaire, pleurs persistants, difficultés de succion ou trouble du sommeil.

### *Allaitement :*

(Nom de fantaisie)<sup>®</sup> passe dans le lait maternel et peut causer des effets indésirables chez les nourrissons. Vous ne devez allaiter que si cela est réellement nécessaire. Si l'allaitement se poursuit, votre médecin pourrait vous prescrire une posologie de (Nom de fantaisie)<sup>®</sup> plus faible.

### **Conduite de véhicules et utilisation de machines**

Ce médicament pouvant modifier l'attention et les capacités de réaction, il ne faut pas conduire sans l'avis de votre médecin ou de votre pharmacien.

## **3. COMMENT PRENDRE (Nom de fantaisie)<sup>®</sup>**

Respectez toujours la posologie indiquée par votre médecin. En cas d'incertitude, consultez votre médecin ou votre pharmacien. La dose habituelle est :

- Dépression : La dose recommandée est de 20 mg par jour. Votre médecin reverra et adaptera la dose si nécessaire dans les 3 à 4 semaines suivant le début du traitement. Si nécessaire, la dose peut être augmentée progressivement jusqu'à une dose maximale de 60 mg/jour. Il est possible que vous ne vous sentiez pas mieux immédiatement après le début du traitement. Ceci est habituel car l'amélioration des symptômes dépressifs peut n'apparaître qu'après les premières semaines de traitement. Les patients souffrant de dépression doivent suivre leur traitement pendant au moins 6 mois.
- Boulimie : La dose recommandée est de 60 mg/jour.
- Troubles obsessionnels compulsifs : La dose recommandée est de 20 mg/jour. Votre médecin reverra et adaptera la dose si nécessaire après 2 semaines de traitement. Si nécessaire, la dose peut être augmentée progressivement jusqu'à une dose maximale de 60 mg/jour. Si aucune amélioration n'est constatée dans les 10 semaines, votre médecin évaluera la nécessité de poursuivre le traitement par (Nom de fantaisie)<sup>®</sup>.
- Enfants et adolescents âgés de 8 ans à 18 ans souffrant de dépression : le traitement devrait être initié et surveillé sous le contrôle d'un spécialiste. La dose initiale est de 10 mg/jour. (correspondant à 2,5 ml de (Nom de fantaisie)<sup>®</sup> solution buvable en flacon). Après une à deux semaines de traitement, votre médecin peut augmenter la dose à 20 mg/jour. La dose doit être augmentée avec prudence afin de garantir que vous recevez la dose minimale efficace. Les enfants de faible poids peuvent nécessiter des doses plus faibles. Votre médecin évaluera la nécessité de poursuivre le traitement au-delà de 6 mois. Si vous n'êtes pas amélioré par votre traitement, celui-ci doit être réévalué.

Si vous êtes une personne âgée, votre médecin augmentera la dose plus prudemment, et la dose journalière ne devra pas dépasser 40 mg/ jour en général. La dose maximale est de 60 mg/jour.

Si vous avez des problèmes de foie ou prenez d'autres médicaments qui pourraient avoir un effet sur la fluoxétine, votre médecin peut décider de vous prescrire une dose plus faible ou vous demander de prendre (Nom de fantaisie)<sup>®</sup> un jour sur deux.

### **Mode d'administration**

- Prélevez la quantité exacte avec la pipette doseuse, puis la boire.

### **Si vous avez pris plus de (Nom de fantaisie)® que vous n'auriez dû**

- Si vous avez pris trop de (Nom de fantaisie)® 20 mg/5 ml, solution buvable, allez au service des urgences hospitalières le plus proche, ou prévenez immédiatement votre médecin.
- Emportez votre boîte et/ou votre flacon de (Nom de fantaisie)® avec vous si vous le pouvez.

Les symptômes de surdosage incluent : nausées, vomissements, convulsions, problèmes cardiaques (tels que battement cardiaque irrégulier et arrêt cardiaque), problèmes pulmonaires et trouble du système nerveux central allant de l'agitation au coma.

### **Si vous oubliez de prendre (Nom de fantaisie)®**

- Si vous avez sauté une prise, ne vous inquiétez pas. Prenez votre prochaine prise le jour suivant à l'horaire habituel. Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oubliée de prendre.
- Pour ne pas oublier de prendre (Nom de fantaisie)®, il est conseillé de prendre votre traitement à heure fixe tous les jours.

### **Si vous arrêtez de prendre (Nom de fantaisie)®**

**N'arrêtez pas le traitement par (Nom de fantaisie)® sans avis médical.** Il est important que vous continuiez de prendre ce médicament.

- N'arrêtez pas de prendre votre médicament sans l'avoir d'abord demandé à votre médecin, même si vous vous sentez mieux.
- Faites en sorte de ne jamais manquer de médicaments.

Il est possible que vous ressentiez les symptômes suivants à l'arrêt du traitement par (Nom de fantaisie)® :

Sensations de vertiges, sensations de picotements d'aiguille, troubles du sommeil (rêves agités, cauchemars, insomnie) ; sensation de nervosité ou d'agitation, fatigue ou faiblesse inhabituelles, anxiété, nausées/vomissements, tremblements, maux de tête.

Ces symptômes à l'arrêt du traitement par (Nom de fantaisie)® sont souvent ressentis comme modérés et disparaissent d'eux-mêmes en quelques semaines. Si vous ressentez ces symptômes, veuillez contacter votre médecin.

Lors de l'arrêt de (Nom de fantaisie)®, votre médecin vous aidera à réduire progressivement les doses sur une à deux semaines - ceci afin de réduire le risque d'apparition de symptômes de sevrage.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de (Nom de fantaisie)®, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

## **4. QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS**

Comme tous les médicaments, (Nom de fantaisie)® est susceptible d'être à l'origine d'effets indésirables, même si ceux-ci ne touchent pas tous les patients.

- En cas d'éruption cutanée ou de réaction allergique, comme des démangeaisons, un gonflement de la langue/des lèvres ou une respiration bruyante/diminution du souffle, arrêtez de prendre votre traitement immédiatement et prévenez votre médecin.
- Si vous vous sentez nerveux, que vous avez une incapacité déplaisante à rester assis ou debout tranquillement, vous pouvez souffrir d'akathisie ; l'augmentation des doses de (Nom de fantaisie)® peut aggraver ces symptômes. Si vous ressentez ces symptômes, **contactez votre médecin.**
- **Prévenez immédiatement votre médecin** si votre peau commence à rougir, à présenter des cloques ou à peler. Ceci est très rare.

Certains patients ont eu :

- Une association de symptômes (appelé « syndrome sérotoninergique ») incluant une fièvre inexpliquée avec une augmentation de la respiration ou du rythme cardiaque, des sueurs, des spasmes musculaires ou des tremblements, une confusion, une extrême agitation ou une torpeur (rarement) ;
- Des sensations de faiblesse, somnolence ou confusion surtout chez les personnes âgées et les personnes (âgées) prenant des diurétiques ;
- Une érection prolongée et douloureuse ;
- Une irritabilité et une extrême agitation.

**Si vous avez un des effets indésirables mentionnés ci-dessus, vous devez immédiatement contacter votre médecin.**

Si vous avez un des symptômes mentionnés ci-dessous et qu'il vous gêne ou persiste, prévenez votre médecin ou votre pharmacien.

**Organisme en général :** frissons, sensibilité à la lumière du soleil, perte de poids.

**Système digestif :** diarrhées et gêne gastrique, vomissements, mauvaise digestion, difficultés à avaler ou modification du goût, ou sécheresse de la bouche. Des troubles de la fonction hépatique (foie) ont été rarement rapportés, avec de très rares cas d'hépatites.

**Système nerveux :** maux de tête, troubles du sommeil ou rêves inhabituels, sensations de vertiges, baisse de l'appétit, fatigue, humeur anormalement gaie, mouvements incontrôlables, crises convulsives, sensation de nervosité extrême, hallucinations, comportements extravagants atypiques, confusion, agitation, anxiété, nervosité, incapacité à se concentrer ou à réfléchir correctement, attaques de panique, pensées suicidaires ou de blessures volontaires.

**Système urogénital et troubles sexuels :** difficultés à uriner ou besoin d'uriner trop fréquemment, difficultés sexuelles, érections prolongées et montées de lait.

**Système respiratoire :** mal de gorge, perte de souffle. Des problèmes pulmonaires (incluant des affections de type inflammatoire de causes diverses et/ou des fibroses) ont été rarement rapportés.

**Autres :** perte de cheveux, bâillements, vision trouble, ecchymoses d'origine non expliquée ou saignements, sueurs, bouffées de chaleur, sensation de vertige lors du passage à la position debout, ou douleur des articulations ou des muscles, diminution de la quantité de sodium dans le sang.

La plupart de ces effets indésirables disparaissent après les premières semaines de traitement.

**En outre, chez les enfants et les adolescents (8-18 ans) :** (Nom de fantaisie)<sup>®</sup> peut induire un ralentissement de la croissance et de la puberté.

(Nom de fantaisie)<sup>®</sup> 20 mg/5 ml, solution buvable contient du saccharose qui peut être nocif pour les dents.

Si vous remarquez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice, ou si vous ressentez un des effets mentionnés comme étant sérieux, veuillez en informer votre médecin ou votre pharmacien.

## **5 COMMENT CONSERVER (Nom de fantaisie)<sup>®</sup>**

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

- Ne pas utiliser (Nom de fantaisie)<sup>®</sup> après la date de péremption mentionnée sur la boîte. La date d'expiration fait référence au dernier jour du mois.

- Ne pas conserver les gélules de (Nom de fantaisie)<sup>®</sup> à une température dépassant 25°C.
- Les médicaments ne doivent pas être jetés au tout à l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien que faire des médicaments inutilisés. Ces mesures permettront de protéger l'environnement.

## **6. INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES**

### **Que contient (Nom de fantaisie)<sup>®</sup> 20 mg/5 ml, solution buvable :**

La substance active est le chlorhydrate de fluoxétine.

Les autres composants à l'intérieur de la solution buvable sont : acide benzoïque, saccharose, glycérol, arôme de menthe (contenant 0.23 % d'alcool), eau purifiée.

### **A quoi ressemble (Nom de fantaisie)<sup>®</sup> et contenu de l'emballage**

<[A compléter au niveau national]>

### **Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché et fabricant**

<[Voir annexe I - A compléter au niveau national]>

Ce médicament est enregistré dans les pays suivants sous le nom de marque indiqué :

Autriche : Fluctine

Belgique, France, Irlande, Italie, Luxembourg, Pays-Bas, Portugal, Espagne, Royaume-Uni : Prozac

Allemagne : Fluctin

Grèce : Ladose

Suède : Fontex

<[Voir annexe I - A compléter au niveau national]>

**La dernière date à laquelle cette notice a été approuvée est {MM/AAAA}.**

<[A compléter au niveau national]>

**ANNEXE IV**  
**CONDITIONS RELATIVES À L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Les autorités nationales compétentes, en coordination avec l'État membre de référence (EMR), doivent s'assurer que les conditions suivantes sont respectées par les titulaires de l'autorisation de mise sur le marché :

## **1. Études toxicologiques :**

Le TAMM doit effectuer les études suivantes et transmettre les résultats à l'EMR :

- Étude sur des jeunes rats pour évaluer le statut neurohormonal de l'axe hypothalamo-hypophyséogonadal (HPG) pendant la maturation sexuelle de jeunes rats CD mâles et femelles traités par fluoxétine.
- Étude sur des jeunes rats pour caractériser le développement et la réversibilité potentielle de la toxicité testiculaire (c'est-à-dire évaluations neurohormonales et histopathologiques) chez des jeunes rats CD mâles traités par fluoxétine.
- Étude sur des jeunes rats pour caractériser les effets sur des comportements émotionnels spécifiques. Dans cette étude, la fluoxétine sera administrée aux rats CD du 33<sup>e</sup> jour postnatal au 62<sup>e</sup> jour postnatal avec évaluations par test du labyrinthe en croix surélevé, test de nage forcée et test d'inhibition par pré-stimulation, une fois pendant le traitement et 2 mois après le traitement.

## **2. Évaluation clinique de l'effet de la fluoxétine sur la maturation sexuelle**

- Étude de cohorte comparative avec placebo NIMH : les TAMM se sont engagés à évaluer les possibilités d'inclure l'évaluation de l'effet de la fluoxétine sur la maturation sexuelle sur les enfants âgés de 8 à 12 ans dans le protocole en cours de développement sous les auspices du NIMH (National Institute of Mental Health) aux États-Unis, ainsi qu'à étudier avec les investigateurs l'amélioration du concept de l'essai en prolongeant la durée du suivi et en augmentant l'âge limite maximal des patients au cours de cette étude. Les TAMM se sont engagés à transmettre dès que possible ce protocole à l'EMR.

Les TAMM se sont engagés à approfondir l'étude sur la possibilité d'utiliser des données existantes chez les États membres pour fournir des données évaluables sur les effets de la fluoxétine sur la maturation sexuelle.