

ANNEXE III : RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

DINALEXIN 20 mg gélules boîte de 30

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Fluoxétine chlorhydrate 22,360 mg

(équivalent à 20 mg de fluoxétine base)

Pour une gélule

Excipient à effet notoire : Tartrazine.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gélule

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

- Episodes dépressifs majeurs (caractérisés).
- Troubles obsessionnels compulsifs.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

Posologie et mode d'administration

Administration par voie orale.

Épisodes dépressifs majeurs :

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 Pharmacodynamie). 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 :

- La posologie recommandée est de 20 mg/jour. Bien qu'il existe un risque accru d'effets indésirables à des doses supérieures, une augmentation progressive de la posologie peut être envisagée chez certains patients en cas de réponse insuffisante après deux semaines de traitement à la posologie de 20 mg/jour, jusqu'à un maximum de 60 mg/jour. En l'absence d'amélioration dans les 10 semaines, le traitement par la 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.

Toutes les indications :

Adulte :

- 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.

Sujet âgé :

- 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/j ou intermittente (20 mg un jour sur deux par exemple) devra être envisagée chez les patients ayant une insuffisance hépatique (cf Pharmacocinétique), ou chez les patients ayant un traitement concomitant susceptible de provoquer une interaction avec la fluoxétine (cf Interactions).

Symptômes de sevrage observés à l'arrêt de Dinalexin :

L'arrêt brutal du traitement doit être évité. Lors de l'arrêt du traitement par Dinalexin, 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 Mises en garde/Précautions d'emploi et 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 de ses excipients.

- Inhibiteurs de la monoamine oxydase (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 oxydase) 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 initié que deux semaines après l'arrêt d'un IMAO non sélectif. Certains patients ont présenté un tableau évocateur d'un syndrome sérotoni-nergique (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'initiation 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 à un IMAO sélectif n'est pas recommandée ; le traitement par fluoxétine peut être initié le jour suivant l'arrêt du traitement par IMAO sélectif (tel que le moclobémide).

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Mises en garde :

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. Dinalixin 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. Dinalixin 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 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 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 Effets indésirables et 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 le traitement par fluoxétine. En cas de ralentissement de la croissance ou du développement pubertaire, l'avis d'un pédiatre doit être envisagé. Dans les études cliniques menées en pédiatrie, des cas d'épisodes maniaques et hypomaniaques ont été fréquemment rapportés (cf 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 rashes, 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.

Précautions d'emploi :

- 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 initié 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 20 mg/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 Dinaléxin 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 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 la 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 du Dinalixin progressivement, sur une durée d'au moins une à deux semaines, selon les besoins du patient (cf Posologie/Mode d'administration : « Symptômes de sevrage observés à l'arrêt du Dinalixin »).

- Hémorragie :

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

- Électroconvulsivothérapie (ECT) :

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

- Millepertuis :

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

- Syndrome sérotoninergique ou événements de type syndrome malin des neuroleptiques :

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 signes vitaux, modification de l'état mental avec confusion, 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'interactions

- Les études d'interactions 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 Pharmacocinétique) lors des interactions médicamenteuses pharmacodynamiques et pharmacocinétiques (par exemple lors du changement d'un traitement par la fluoxétine par un autre traitement antidépresseur).

- Inhibiteurs de la monoamine oxydase : cf Contre-indications.

Interactions médicamenteuses :
Déconseillées :

- IMAO-A : cf Contre-indications.

Nécessitant des 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 anticoagulants (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'initiation ou de l'arrêt du traitement par la fluoxétine (cf Mises en garde/Précautions d'emploi : Hémorragies).
- Électroconvulsivothérapie (ECT) : de rares cas de crises convulsives prolongées ont été rapportés chez des patients traités par la 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. Fertilité, 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 la fluoxétine. Si un traitement par la 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 psychoactif peut entraîner une diminution de l'attention et des capacités de réaction. Il convient donc de prévenir de ce risque les conducteurs de véhicules et les utilisateurs de machines.

4.8. Effets indésirables

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 (telles que prurit, rash, urticaire, réaction anaphylactoïde, vascularite, maladie sérique, oedème de Quincke : cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi), tremblements, syndrome sérotoninergique, photosensibilité et très rarement érythème polymorphe pouvant évoluer en syndrome de Stevens-Johnson ou en érythrodermie bulleuse avec épidermolyse (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, somnolence), sensations vertigineuses, anorexie, fatigue (sommolence), euphorie, mouvements anormaux transitoires (tics, ataxie, tremblements, myoclonies...), convulsions et, rarement, agitation psychomotrice/akathisie (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Très rares cas de syndromes sérotoninergiques.

Troubles psychiatriques :

Hallucinations, réaction maniaque, confusion, agitation, anxiété et symptômes associés (tels que la nervosité), troubles de la concentration et du cours de la pensée (tels que la dépersonnalisation), attaques de panique, pensées et comportement suicidaires [cf Mises en garde/Précautions d'emploi] (ces symptômes pouvant être dus à la maladie elle-même).

Des cas d'idées et de comportements suicidaires ont été rapportés durant le traitement par fluoxétine ou peu après son arrêt (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Appareil urogénital :

Rétention urinaire, pollakiurie. Troubles sexuels (éjaculation retardée ou anéjaculation, anorgasme), priapisme, galactorrhée.

Troubles divers :

Alopécie, bâillements, troubles de la vision (tels que vision trouble, mydriases), sudation excessive, vasodilatation, arthralgie, myalgie, hypotension orthostatique, ecchymoses.

D'autres manifestations hémorragiques (telles que hémorragies gynécologiques, saignements gastro-intestinaux et autres saignements cutanéomuqueux) ont rarement été rapportés (cf Mises en garde/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 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 la fluoxétine :

L'arrêt du traitement par la fluoxétine induit fréquemment des symptômes de sevrage. Les réactions le 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 vomissements, 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 Mises en garde/Précautions d'emploi). Il est donc conseillé de diminuer progressivement les doses lorsque le traitement par Prozac n'est plus nécessaire (cf Posologie/Mode d'administration et Mises en garde/Précautions d'emploi).

Enfants et adolescents (cf Mises en garde/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 une dysfonction sexuelle ont été rapportés au cours de l'expérience clinique en pédiatrie (cf 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 la fluoxétine.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Antidépresseurs/inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (code ATC : N06AB03).

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 α_1 , α_2 et β -adrénergiques, dopaminergiques, histaminergiques $_1$ (H $_1$), muscariniques et les récepteurs de l'acide gamma-aminobutyrique (GABA).

Épisode dépressif majeur :

Des études cliniques contrôlées, versus placebo et comparateur actif, ont été réalisées chez des patients présentant un diagnostic d'épisode dépressif majeur. Selon l'échelle de dépression Hamilton (HAM-D), la fluoxétine s'est montrée significativement plus efficace que le placebo. Dans ces études, la fluoxétine a montré 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 termes 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 diagnostiques du DSM-IV. Les patientes

incluses présentaient des symptômes d'intensité suffisamment sévère pour entraîner une détérioration de leurs activités socioprofessionnelles 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.

Épisodes dépressifs majeurs (enfants et adolescents) :

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

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

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption :

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

Distribution :

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

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.

Populations à risque :

- Sujet âgé :

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

- Enfant et adolescent :

la concentration moyenne en fluoxétine est approximativement 2 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 Posologie/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 en 3 à 4 semaines de traitement quotidien.

- Insuffisant hépatique :

en cas d'insuffisance hépatique (cirrhose alcoolique), les demi-vies de la fluoxétine et de la norfluoxétine sont augmentées ; elles peuvent atteindre respectivement 7 et 12 jours. Une posologie plus faible ou moins fréquente doit être envisagée.

Insuffisant rénal :

après administration unique de fluoxétine chez des patients ayant une insuffisance rénale légère, modérée ou totale (anurie), les paramètres pharmacocinétiques ne sont pas modifiés comparativement au sujet sain. Toutefois, après administrations répétées, une augmentation du plateau des concentrations plasmatiques à l'équilibre peut être observée.

5.3. Données de sécurité préclinique

Sans objet

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Amidon de maïs prégélatinisé, diméticone, Gélule crème/orangé.

6.2. Incompatibilités

<Sans objet>

6.3. Durée de conservation

36 mois

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur:

Plaquettes thermoformées en Aluminium scellé au PVC/PVDC Transparent

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières

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

Laboratoires PHARMAGHREB

Z.I. ARIANA AÉROPORT

BP7 – 1080 CEDEX TUNIS - TUNISIE

TEL : 00 (216) 71.940.300

FAX : 00 (216) 71.940.309

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

9013512

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

AMM du 21/02/2005

Renouvellement d'AMM du 16/02/2015

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

<Sans objet.>

11. DOSIMETRIE

<Sans objet.>

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

<Sans objet.>

13. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I (tableau A)