

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

9 juillet 2014

PROZAC 20 mg, comprimé dispersible sécable

Boîte de 28 comprimés dispersibles sécables (CIP : 34009 345 053 1 7)

PROZAC 20 mg, gélule

Boîte de 14 gélules (CIP : 34009 331 009 5 7)

PROZAC 20 mg/5 ml, solution buvable

Flacon de 70 ml avec pipette doseuse (CIP : 34009 336 042 0 2)

Laboratoire LILLY FRANCE

DCI	Fluoxétine
Code ATC (2013)	N06AB03 (inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indications concernées	<p>« Adulte :</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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. <p>Enfant âgé de 8 ans et plus et adolescent :</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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. »

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	16 juin 1988 (procédure nationale) Extension d'indication « boulimie » : 25 août 2003 (harmonisation européenne) Extension d'indication « épisode dépressif majeur de l'enfant âgé de 8 ans et plus » : 6 décembre 2007 (harmonisation européenne)
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I

Classement ATC	2013 N Système nerveux N06 Psychoanaleptiques N03A Antidépresseurs N03AX Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine N03AX11 fluoxétine
----------------	--

02 CONTEXTE

Examen des spécialités PROZAC réinscrites sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux à compter du 29 septembre 2007 par arrêté publié au JO du 6 février 2009.

Dans son avis précédent (26 septembre 2007), la conclusion de la Commission a été la suivante : le service médical rendu par ces spécialités reste important dans les « épisodes dépressifs majeurs » et les « troubles obsessionnels compulsifs ».

Le service médical rendu n'a pas été évalué dans les indications « boulimie » et « épisode dépressif majeur de l'enfant âgé de 8 ans et plus ». Le laboratoire ne sollicite pas l'inscription de PROZAC sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux, ni sur la liste des spécialités agréées aux collectivités dans ces indications. Il n'existe pas d'autres médicaments ayant ces deux dernières indications.

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

« Adulte :

- 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.

Enfant âgé de 8 ans et plus et adolescent :

- 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. »

03.2 Posologie

« Episodes dépressifs majeurs

Adultes et sujets âgés

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

Adultes - 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 l'arrêt du traitement.

La gélule et le comprimé dispersible sont des formes bio-équivalentes.

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

Le traitement devrait être instauré et surveillé sous le contrôle d'un médecin spécialiste. La dose initiale est de 10 mg/jour, soit 2,5 ml de PROZAC 20 mg/5mL, 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 (voir rubrique 5.2).

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

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 (voir rubrique 5.2 du RCP), ou chez les patients ayant un traitement concomitant susceptible de provoquer une interaction avec la fluoxétine (voir rubrique 4.5 du RCP).

Symptômes de sevrage à l'arrêt du traitement par PROZAC :

L'arrêt brutal du traitement doit être évité. Lors de l'arrêt du traitement par PROZAC, la dose doit être progressivement diminuée sur une durée d'au moins une à deux semaines, afin de limiter le risque de réactions de sevrage (voir rubriques 4.4 et 4.8 du RCP). 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. »

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

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

Depuis le précédent avis de la Commission de la transparence du 26 septembre 2007, deux méta-analyses ayant évalué l'efficacité et la tolérance de la fluoxétine dans le traitement des épisodes dépressifs majeurs (EDM) chez l'adulte ont été identifiées :

- Cipriani *et al.* dans une méta-analyse de la Cochrane de 2009 a comparé l'efficacité et la tolérance de la fluoxétine à celles des autres antidépresseurs dans le traitement de l'épisode dépressif majeur¹ ;
- Cipriani *et al.* (2009) ont comparé l'efficacité et l'acceptabilité de 12 antidépresseurs de « nouvelle génération » (dont la fluoxétine) dans le traitement aigu de l'épisode dépressif majeur² ;

¹ Cipriani A *et al.* Fluoxetine versus other types of pharmacotherapy for depression. Cochrane Database of Systematic Reviews 2009, Issue 4

² Cipriani A. *et al.* Comparative efficacy and acceptability of 12 new-generation antidepressants: a multiple-treatment meta-analysis. The Lancet 2009;373:746-58.

a) Revue Cochrane, 20091

Méthodologie

Cipriani et al. ont comparé l'efficacité et la tolérance de la fluoxétine à celle des autres antidépresseurs dans le traitement de la dépression chez l'adulte. Les études randomisées comparant la fluoxétine à un autre antidépresseur dans le traitement de la dépression ont été incluses.

Les critères d'évaluation d'efficacité ont été le pourcentage de répondeurs à la phase aiguë du traitement (6 à 12 semaines) et l'évolution du score sur l'échelle de dépression de Hamilton HAMD, l'échelle de Montgomery-Asberg (MADRS) ou sur une autre échelle d'évaluation de la dépression. Les patients répondeurs étaient les patients ayant eu une diminution par rapport à l'inclusion d'au moins 50 % du score sur l'échelle MADRS ou sur une autre échelle.

Résultats

Au total, 132 études randomisées ont été incluses dans la méta-analyse. La fluoxétine a été comparée :

- aux antidépresseurs tricycliques dans 58 études : clomipramine (5), désipramine (3), dothiépine (6), doxépine (4), imipramine (14), lofépramine (1), nomifensine (1), nortriptyline (3), trimipramine (1),
- aux hétérocycliques dans 9 études : maprotiline (6), miansérine (3),
- à un inhibiteur sélectif de recapture de sérotonine (ISRS) dans 22 études : citalopram (2), ruvoxamine (1), paroxétine (8), sertraline (9) ainsi que paroxétine et sertraline dans une même étude (2),
- à d'autres antidépresseurs plus récents (qui ne sont pas tous commercialisés en France) dans 44 études : amineptine (2), ABT-200 (1), amisulpride (1), bupropion (1), duloxétine (1), hypericum (3), milnacipran (2), mirtazapine (2), moclobémide (7), néfazodone (3), phénélzine (1), pramipexole (1), reboxétine (2), tianeptine (4), trazodone (3) et venlafaxine (10).

Aucune différence n'a été mise en évidence entre la fluoxétine et les tricycliques ou les hétérocycliques sur le nombre de patients répondeurs et sur l'amélioration des scores d'échelle d'évaluation de la dépression.

En comparaison aux ISRS et aux antidépresseurs plus récents, il a été observé :

- une efficacité supérieure de la fluoxétine par rapport au milnacipran en terme d'amélioration des échelles d'évaluation de la dépression (différence minimale standard [DMS] = -0,38 IC95% [-0,71 ; -0,06]) ;
- une absence de différence par rapport à la paroxétine ;
- une efficacité supérieure de la mirtazapine par rapport à la fluoxétine sur le nombre de patients répondeurs (OR = 1,64 IC95% [1,01 ; 2,65]) mais une absence de différence entre ces 2 médicaments sur l'amélioration des échelles d'évaluation de la dépression ; une efficacité supérieure de la venlafaxine et de la sertraline en termes de nombre de patients répondeurs (versus venlafaxine OR = 1,40 IC95% [1,15 ; 1,70] ; versus sertraline OR = 1,40 IC95% [1,11 ; 1,76]) et d'amélioration des échelles d'évaluation de la dépression (versus venlafaxine DMS = 0,11 IC95% [0,00 ; 0,23] ; versus sertraline DMS = 0,22 IC95% [0,00 ; 0,44])

Les auteurs concluent à des différences significatives en termes d'efficacité et de tolérance observées entre la fluoxétine et certains antidépresseurs, mais la signification clinique de ces différences est incertaine et aucune conséquence ne peut être tirée pour la pratique clinique. D'un point de vue clinique, l'analyse du profil de tolérance des antidépresseurs reste d'une grande importance et de plus amples données sont nécessaires pour se prononcer. Selon eux, dans l'attente de ces résultats plus robustes, les décisions de traitement devraient être fondées sur l'histoire clinique du patient, la tolérance de chaque produit et l'acceptabilité du sujet.

b) Cipriani et al., 20092

Méthodologie

Cipriani *et al.* ont comparé 12 antidépresseurs de « nouvelle génération » (bupropion, citalopram, duloxétine, escitalopram, fluoxétine, fluvoxamine, milnacipran, mirtazapine, paroxétine, réboxétine, sertraline et venlafaxine) dans le traitement aigu de la dépression majeure chez l'adulte.

Les études randomisées comparant des antidépresseurs de « nouvelle génération » dans le traitement aigu (6 à 12 semaines) de la dépression majeure ont été incluses. Les éventuels groupes placebo ont été exclus. Une méta-analyse des études de comparaison directe et une méta-analyse bayésienne en réseau ont été réalisées.

Deux critères ont été évalués :

- le pourcentage de répondeurs (critère d'efficacité) : patients avec une diminution d'au moins 50 % du score sur les échelles de dépression de Hamilton ou du MADRS ou patients ayant été « améliorés » ou « très améliorés » sur l'échelle CGI ;
- le pourcentage de sortie prématurée d'étude (critère d'acceptabilité).

Résultats

Au total, 117 études randomisées ont été incluses regroupant 25 928 patients. Cinquante-huit études ont comparé la fluoxétine à un autre antidépresseur : bupropion (3 études), citalopram (5 études), duloxétine (1 étude), escitalopram (2 études), fluvoxamine (2 études), minalcipran (3 études), mirtazapine (5 études), paroxétine (13 études), reboxetine (4 études), sertraline (8 études), venlafaxine (12 études).

- Résultats des comparaisons avec la fluoxétine

La fluoxétine a été moins efficace sur le pourcentage de répondeurs que la mirtazapine (5 études ; 622 patients ; OR = 0,65, IC_{95 %} [0,45-0,93]), la sertraline (8 études ; 1 352 patients ; OR = 0,70, IC_{95 %} [0,56-0,88]) et la venlafaxine (12 études ; 2 446 patients ; OR = 0,74, IC_{95 %} [0,62-0,88]).

Aucune différence n'a été observée avec les huit autres antidépresseurs auxquels elle a été comparée (bupropion, citalopram, duloxétine, escitalopram, fluvoxamine, minalcipran, paroxétine, reboxetine).

Aucune différence n'a été mise en évidence sur le pourcentage de sortie prématurée d'étude entre la fluoxétine et les antidépresseurs inclus dans la méta-analyse.

- Résultats de la méta-analyse en réseau

Dans le cadre de la méta-analyse bayésienne en réseau, les 12 antidépresseurs ont été comparés deux à deux sur le pourcentage de répondeurs et le pourcentage de sortie prématurée.

Quatre antidépresseurs, mirtazapine, venlafaxine, sertraline et escitalopram ont été plus efficaces que cinq autres antidépresseurs sur le pourcentage de répondeurs (duloxétine, fluoxétine, fluvoxamine, paroxétine et réboxétine). Il n'a pas été observé de différence d'efficacité entre escitalopram et citalopram.

Les sorties prématurées d'études ont été numériquement moins fréquentes avec escitalopram, sertraline, citalopram et bupropion qu'avec les autres antidépresseurs. Mais il n'a pas été observé de différence significative en termes de pourcentages d'arrêts prématurés entre la fluoxétine et les autres antidépresseurs.

Les auteurs concluent à des différences cliniquement significatives entre les antidépresseurs de « nouvelle génération » en faveur d'escitalopram et de sertraline en termes d'efficacité et d'acceptabilité. La sertraline est, selon eux, le meilleur choix pour débiter le traitement d'une dépression modérée à sévère chez un adulte en raison de sa plus-value en termes d'efficacité et de tolérance.

04.1.2 Boulimie

PROZAC a l'AMM dans le traitement de la boulimie en complément d'une psychothérapie. Le laboratoire a fourni les résultats de 2 études (datant de 1989 et de 1996) qui ont évalué l'efficacité de la fluoxétine dans la prise en charge de la boulimie. Il faut noter qu'aucune prise en charge psychothérapeutique n'a été engagée chez les sujets inclus. Les résultats de ces études sont donc à prendre avec prudence.

Référence		B1Y-MC-HCEQ (Goldstein ³)
Type d'étude		Etude de phase III, multicentrique, randomisée, en 2 groupes parallèles, en double-aveugle versus placebo
Date et durée de l'étude		1989 ; 16 semaines
Objectif de l'étude		Comparer l'efficacité et la tolérance de la fluoxétine versus chez des patients souffrant de boulimie
METHODE		
Critères de sélection		Patients âgés de 18 ans et plus, souffrant de boulimie (diagnostic DSM-III R) depuis au moins 6 mois, avec au moins 3 épisodes par semaine de vomissements suite à une consommation excessive de nourriture
Lieux de l'étude		15 centres aux Etats-Unis
Produits étudiés		Fluoxétine 60 mg/jour ou placebo pendant 16 semaines
Critères principaux de jugement		Efficacité mesurée par le nombre d'épisodes de vomissement et d'hyperphagie par semaine. Tolérance évaluée par le pourcentage d'événements indésirables (EI)
Parmi les critères secondaires de jugement		Réponse au traitement définie par une réduction de 50% des épisodes boulimiques par semaine (vomissements, hyperphagie) entre l'inclusion et la dernière visite du patient dans l'étude. La réponse modérée est définie par une réduction de 50 à 74%. Evaluation de la dépression sur l'échelle de dépression de Hamilton à 21 items (HAMD-21) Arrêt de traitement pour événement indésirable
Randomisation		3 : 1 (fluoxétine : placebo)

³ Goldstein DJ, Wilson MG, Thompson VL, Potvin JH, Rampey AH Jr. Long-term fluoxetine treatment of bulimia nervosa. Fluoxetine Bulimia Nervosa Research Group. Brit J Psychiatry 1995; 166:660-6

RESULTATS	
Nombre de sujets analysés	398 patients ont été randomisés : 296 ont été traités par la fluoxétine et 102 ont reçu le placebo.
Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes	<p>Les patients étaient majoritairement des femmes de type caucasien, d'âge compris entre 17 et 63 ans. Les médianes du nombre d'épisodes de vomissement et d'hyperphagie étaient similaires entre les 2 groupes. Les caractéristiques démographiques et cliniques des deux groupes de traitement étaient comparables.</p> <p>La moyenne des épisodes de vomissement à l'inclusion était de 9 épisodes par semaine dans les 2 bras d'étude (fluoxétine et placebo).</p> <p>La moyenne des épisodes d'hyperphagie à l'inclusion était de 9 épisodes par semaine dans le groupe fluoxétine et de 9,5 dans le groupe placebo.</p>
Résultats sur les critères de jugement principaux	<p>L'efficacité de la fluoxétine a été significativement supérieure au placebo sur la diminution:</p> <ul style="list-style-type: none"> - du nombre moyen d'épisodes de vomissements par semaine -4 versus -2 ($p < 0,001$), soit une diminution de 50% versus 21% - du nombre d'épisodes d'hyperphagie par semaine -4 versus -2 ($p < 0,001$), soit une diminution de 50% versus 18%. <p>Concernant la tolérance, les événements indésirables suivants ont été significativement plus fréquents avec:</p> <ul style="list-style-type: none"> - la fluoxétine : insomnie, nausées, asthénie, anxiété, tremblements, vertiges, bâillement, transpiration, diminution de la libido ; - le placebo : dépression, myalgie, labilité émotionnelle, conjonctivite. <p>Résultats de tolérance : cf. chapitre 4.2 « Tolérance/ effets indésirables »</p>
Résultats sur les critères de jugement secondaires	<p>Réponse au traitement : par rapport au placebo, les résultats sont en faveur de la fluoxétine:</p> <ul style="list-style-type: none"> • réponse (réduction > 50%) au traitement : vomissements: 53,1% versus 35%, $p = 0,002$; hyperphagie : 51,4% versus 36%, $p = 0,008$; • réponse modérée (réduction de 50 à 74%) au traitement : vomissements : 15,5% versus 6%, $p = 0,002$; hyperphagie : 16,6% versus 7%, $p = 0,005$. <p>Évaluation sur l'échelle HAMD-21 :</p> <ul style="list-style-type: none"> • A l'inclusion, les scores d'HAMD-21 étaient dans l'intervalle « non dépressif » dans les 2 groupes de traitement (10 pour le groupe fluoxétine et 8,5 pour le groupe placebo). • A la fin de l'étude, les patients des 2 groupes de traitement ont présenté une diminution du score total médian de 5 points, sans différence statistique entre les groupes de traitement. <p>Le pourcentage d'arrêt de traitement pour événement indésirable a été comparable dans les 2 groupes de traitement (fluoxétine 10,8% versus placebo 5,9%, p non significatif).</p>

Référence	B1Y-MC-HCIE (Romano ⁴)
Type de l'étude	Etude de phase IV, multicentrique, en double aveugle, randomisée, en 2 groupes parallèles versus placebo
Date et durée de l'étude	1996 ; 52 semaines
Objectif de l'étude	Comparer l'efficacité la tolérance de la fluoxétine versus placebo dans la prévention des rechutes de boulimie pendant une période de 52 semaines
METHODE	
Critères de sélection	Patients âgés de 18 ans et plus, souffrant de boulimie avec épisode de vomissements (diagnostic DSM-IV)
Cadre et lieu de l'étude	16 centres aux Etats-Unis
Produits étudiés	<p><u>Période I</u>: période de sélection des patients, sans administration de traitement.</p> <p><u>Période II</u>: tous les patients ont reçu 60 mg de fluoxétine par jour (8 semaines)</p> <p><u>Période III</u>: phase en double-aveugle de prévention des rechute durant laquelle les patients répondeurs de la période II ont été randomisés dans deux groupes, fluoxétine 60 mg/j ou placebo (52 semaines). La réponse au traitement est définie par une réduction d'au moins 50% du nombre d'épisodes de vomissements hebdomadaires.</p>
Critères principaux de jugement	<p><u>Délai jusqu'à la rechute</u> de boulimie pendant la période III de 52 semaines (période entre la randomisation et le moment où le patient est « en rechute »)</p> <p><u>Taux de rechute</u> déterminé par le nombre d'épisodes de vomissements par semaine.</p> <p>Les patients étaient considérés comme « en rechute » durant la phase de traitement en double-aveugle s'ils présentaient pendant 2 semaines consécutives la même fréquence de vomissements par semaine qu'à l'inclusion.</p>
Parmi les critères secondaires de jugement	<p>Evolution du nombre des épisodes d'hyperphagie</p> <p>Evolution du nombre des épisodes de vomissements</p>
Randomisation	1 : 1

⁴ Romano SJ, Halmi KA, Sarkar NP, Koke SC, Lee JS. A placebo-controlled study of fluoxétine in continued treatment of bulimia nervosa after successful acute fluoxétine treatment. Am J Psychiatry 2002;159:96-102

RESULTATS		
Nombre de sujets analysés		Période II : 232 patients ont été inclus dans la phase de traitement de 8 semaines en aigu par la fluoxétine Période III : 150 patients ont été randomisés dans la phase de prévention des rechutes en double-aveugle : 76 patients dans le groupe fluoxétine et 74 dans le groupe placebo.
Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes		98% des patients randomisés étaient des femmes ; 90,7% étaient de type caucasien. L'âge moyen était de 29,8 ans. Les autres caractéristiques démographiques et cliniques des deux groupes de traitement étaient comparables.
Résultats inhérents aux critères principaux de jugement		<u>Délai jusqu'à la rechute</u> : selon les courbes Kaplan-Meier, le délai jusqu'à la rechute a été statistiquement significativement plus élevé dans le groupe fluoxétine par rapport au groupe placebo ($p=0,008$). <u>Taux de rechute</u> : il n'a pas été mis en évidence de différence significative entre les deux groupes de traitement : 33% pour la fluoxétine versus 51% pour le placebo.
Résultats inhérents aux critères secondaires de jugement		Pendant la phase III, il a été observé une augmentation du nombre moyen d'épisodes d'hyperphagie qui a été significativement plus importante dans le groupe placebo que dans le groupe fluoxétine (4,1 versus 2,5, $p=0,03$). Durant cette période, l'augmentation du nombre moyen d'épisodes de vomissements a été significativement plus importante dans le groupe placebo que dans le groupe fluoxétine (4,8 versus 2,9, $p=0,021$).

Conclusion des 2 études :

La première étude (Goldstein) a évalué l'efficacité de la fluoxétine versus placebo, pendant 16 semaines, chez des sujets boulimiques. Les résultats ont montré une diminution significative en faveur de la fluoxétine d'environ 50% par rapport au placebo (environ 20%) en termes de nombre d'épisodes de vomissements par semaine et du nombre d'épisodes d'hyperphagie.

La seconde étude (Romano) a évalué l'efficacité de la fluoxétine versus placebo dans la prévention des rechutes de boulimie pendant une période de 52 semaines. Cette étude a été réalisée uniquement chez les patients répondeurs après 8 semaines de traitement par fluoxétine. Ces patients ne correspondent pas à la population définie par le libellé d'indication de l'AMM. Les résultats sont donc à titre exploratoire. Il a été montré une amélioration sur le délai de rechute dans le groupe fluoxétine par rapport au groupe placebo mais aucune différence sur le taux de rechute entre les 2 groupes de traitement.

Par ailleurs il est rappelé qu'aucune prise en charge psychothérapeutique n'a été effectuée chez les sujets inclus dans chacune des 2 études.

04.1.3 Episode dépressif majeur chez l'enfant âgés de 8 ans ou plus en cas de non réponse à prise en charge psychothérapeutique

L'AMM précise que PROZAC est indiqué en cas de non réponse à l'issue de 4 à 6 séances de prise en charge psychothérapeutique et que 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. La posologie initiale est de 10 mg/jour. Après une à deux semaines de traitement, la posologie peut être augmentée à 20 mg/jour.

Le laboratoire a fourni les résultats de 3 études ayant évalué la fluoxétine versus placebo (dont une étude qui a évalué également l'association de la fluoxétine à une thérapie cognitivo-comportementale). Ces données ne peuvent pas être prises en compte car elles sont hors du cadre de l'AMM, et elles sont de pertinence clinique discutable : Aucune des études n'a été réalisée en cas de non réponse à l'issue d'une prise en charge psychothérapeutique ;

- En cas d'absence d'amélioration clinique après 9 semaines, le traitement par Prozac doit être reconsidéré selon l'AMM. Or ces études ne précisent pas si cette évaluation en début de traitement a été réalisée chez les enfants inclus ;
- Au cours de l'étude B1Y-MC-X05⁵, aucune adaptation de posologie n'a été mise en place en début et en fin de traitement, de plus la durée de traitement a été limitée à 8 semaines ;
- Au cours de l'étude B1Y-MC-HCJE⁶, après une phase au cours de laquelle la posologie a été de 10 mg/j, le traitement a été de 20 mg/j pendant 9 semaines. Après cette phase à 20 mg/j, les sujets non répondeurs ont été traités pendant 10 semaines à une posologie élevée (40 à 60 mg/j), supérieure à celle recommandée dans le RCP. De plus on peut s'interroger sur la pertinence de la prescription de fluoxétine chez tous les sujets non répondeurs après 9 semaines et de l'augmentation de la posologie ;
- L'étude TADS⁷ a comparé 4 groupes de traitement chez des sujets de 12 à 17 ans : fluoxétine, fluoxétine + thérapie cognitivo-comportementale, thérapie cognitivo-comportementale, placebo, sans ajustement pour les comparaisons multiples. Et les posologies de fluoxétine ont varié de 10 à 40 mg/j.

Compte tenu de ces limites, les résultats de ces études sont présentés à titre informatif.

a. Etude Emslie 1991

Référence	B1Y-MC-X065 (Emslie 1991) ⁴
Type de l'étude	Etude randomisée, monocentrique, en groupes parallèles, double aveugle, contrôlée versus placebo
Année et durée de l'étude	1991, 8 semaines
Objectifs de l'étude	Comparer l'efficacité et la tolérance de fluoxétine 20 mg/jour versus placebo pour le traitement des EDM chez l'enfant et l'adolescent
METHODE	
Critères d'inclusion	Patients âgés de 8 à 18 ans avec un EDM modéré à sévère (classification DSM-III R)
Produits étudiés	Fluoxétine 20 mg/jour pendant 8 semaines ou placebo
Critère principal de jugement	Taux de réponse, défini par une réduction $\geq 30\%$ du score total Children's Depression Rating Scale-Revised (CDRS-R) mesurée à la fin de l'étude.
Critère secondaire de jugement	Amélioration du score Clinician Global Impression (CGI) mesurée à la fin de l'étude.

⁵ Emslie GJ, Rush AJ, Weinberg WA, Kowatch RA, Hughes CW, Carmody T, Rintelmann J. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of fluoxetine in children and adolescents with depression. Arch Gen Psychiatry 1997;54:1031-7

⁶ Emslie GJ, Heiligenstein JH, Wagner KD, Hoog SL, Ernest DE, Brown E, Nilsson M, Jacobson JG. Fluoxetine for acute treatment of depression in children and adolescents: a placebo-controlled, randomized clinical trial. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2002;41:1205-15

⁷ March J, Silva S, Petrycki S, Curry J, Wells K, Fairbank J, Burns B, Domino M, McNulty S, Vitiello B, Severe J. Treatment for Adolescents With Depression Study (TADS) Team. Fluoxetine, cognitive-behavioral therapy, and their combination for adolescents with depression: Treatment for Adolescents With Depression Study (TADS) randomized controlled trial. JAMA 2004;18;292:807-20

RESULTATS	
Nombre de sujets analysés	96 (48 dans chaque groupe)
Durée du suivi	8 semaines
Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes	Patients majoritairement caucasien (79%), âge moyen de 12,8 ans. Les caractéristiques démographiques et cliniques des deux groupes de traitement étaient comparables.
Résultats sur le critère principal	Le taux de patients répondeurs a été significativement plus important dans le groupe fluoxétine (58%) que dans le groupe placebo (32%), p=0,013.
Résultats sur le critère secondaire	L'amélioration du score de la CGI a été significativement plus importante dans le groupe fluoxétine (amélioration moyenne du score = 2,5), que dans le groupe placebo (amélioration moyenne du score = 3,2), p=0,015. (Une amélioration du score de la CGI de 2 correspond à une amélioration forte, et une amélioration de 3 correspond à une amélioration modérée).

Conclusion de l'étude :

Hors du cadre de l'indication de l'AMM, l'étude Emslie 1991 a montré une différence significative en faveur de la fluoxétine par rapport au placebo chez des enfants âgés de 8 à 18 ans avec un EDM modéré à sévère en termes de patients répondeurs pendant une durée limitée de traitement (8 semaines).

b. Etude Emslie 1998

Référence	B1Y-MC-HCJE (Emslie 1998) ⁵
Type de l'étude	Etude multicentrique, en double aveugle, randomisée, en groupes parallèles, contrôlée versus placebo, comprenant 5 phases : - phase I : période de sélection (2 semaines) ; - phase II : période de washout (1 semaine) : administration de placebo en simple aveugle ; - phase III : période d'adaptation (1 semaine) : randomisation en 2 groupes (placebo et fluoxétine à 10mg/jour). A la fin de cette semaine, les patients du groupe fluoxétine qui n'ont pas toléré le traitement ont été exclus de l'étude. - phase IV : traitement pendant 9 semaines (fluoxétine 20 mg/jour ou placebo) - phase V : poursuite du traitement pendant 10 semaines chez les non répondeurs (fluoxétine 40 ou 60 mg/jour)
Année et durée de l'étude	1998, 28 semaines
Objectifs de l'étude	Phase IV : comparer l'efficacité et la tolérance de la fluoxétine 20 mg/jour au placebo dans le traitement aigu (jusqu'à 9 semaines) des EDM chez l'enfant et l'adolescent Phase V : comparer l'efficacité et la tolérance de la fluoxétine 20 mg/jour et de la fluoxétine 40 ou 60 mg/jour pour le traitement des EDM chez l'enfant et l'adolescent qui ont été non-répondeurs au traitement par fluoxétine 20 mg/jour (jusqu'à 10 semaines de traitement)
METHODE	
Critères d'inclusion	Patients âgés de 8 à 18 ans avec un épisode dépressif majeur (EDM) modéré à sévère (selon le DSM-III R)
Produits étudiés	Phase III (période d'adaptation, 1 semaine) : fluoxétine 10 mg/jour ou placebo. Phase IV (phase de traitement aigu de 9 semaines) : fluoxétine 20 mg/jour ou placebo. Phase V (pour les patients non répondeurs de la phase III, 10 semaines de traitement) : fluoxétine 20 mg/jour ou 40–60 mg/jour.
Critère principal de jugement	Taux de répondeur, défini par une réduction \geq 30% du score total CDRS-R mesuré à la fin de la phase IV
Parmi les critères secondaires de jugement	Evolution du score CDRS-R en fin de phase IV Evolution du score CDRS-R en fin de phase V

RESULTATS	
Nombre de sujets analysés	219 (fluoxétine n=109, placebo n=110)
Durée du suivi	19 semaines : <ul style="list-style-type: none"> - Phase IV de traitement aigu (9 semaines) - Phase V de traitement des patients non répondeurs (10 semaines)
Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes	Patients majoritairement caucasien (82%), âge moyen de 12,7 ans. Les caractéristiques démographiques et cliniques des deux groupes de traitement étaient comparables.
Résultats sur le critère de jugement principal	Aucune différence statistiquement significative entre les taux de réponse des deux groupes n'a été mise en évidence (taux de réponse fluoxétine = 65%, taux de réponse placebo = 54%, p non significatif) à la fin de la phase IV.
Résultats sur le critère de jugement secondaire	En fin de phase IV, la fluoxétine a été statistiquement supérieure au placebo sur la diminution du score CDRS-R : -22 pour la fluoxétine, - 15 pour le placebo, p<0,001. En fin de phase V, aucune différence statistiquement significative n'a été observée sur la diminution du score CDRS-R (-9,4 dans le groupe fluoxétine 40 ou 60 mg/j et -1,5 pour la fluoxétine 20 mg/j

Conclusion de l'étude :

Egalement hors du cadre de l'indication de l'AMM, l'étude Emslie 1998 n'a pas montré de différence significative de la fluoxétine par rapport au placebo sur le même critère principal que l'étude précédente dans une population similaire de patients âgés de 8 à 18 ans avec un EDM modéré à sévère (classification DSM-III R) pour une durée de traitement de 9 semaines (plus une semaine à 10 mg/j au début de traitement).

c. Etude TADS8 (Treatment for Adolescents with Depression Study)

Référence	TADS
Type de l'étude	Etude multicentrique, randomisée, contrôlée, en groupes parallèles
Année et durée de l'étude	2000, 12 semaines
Objectif de l'étude	Evaluer l'efficacité de 4 traitements chez les adolescents avec des épisodes dépressifs majeurs
METHODE	
Critères d'inclusion	Patients âgés de 12 à 17 ans avec un EDM modéré à sévère (selon le DSM-IV)
Produits étudiés	Pendant 12 semaines, les patients ont reçu, selon leur groupe de traitement : <ul style="list-style-type: none"> 1- Fluoxétine (10 à 40 mg/jour) 2- Thérapie cognitivo-comportementale (TCC) 3- TCC + fluoxétine (10 à 40 mg/jour) 4- Placebo Le placebo et la fluoxétine ont été administrés en double-aveugle.
Critères principaux de jugement	Evolution du score total CDRS-R Taux de réponse positive défini par l'amélioration du score CGI de 1 (amélioration très importante) ou 2 (amélioration importante)
Critère secondaire de jugement	Echelle RADS (Reynolds Adolescent Depression Scale)

⁸ March J, Silva S, Petrycki S, Curry J, Wells K, Fairbank J, Burns B, Domino M, McNulty S, Vitiello B, Severe J; Treatment for Adolescents With Depression Study (TADS) Team. Fluoxetine, cognitive-behavioral therapy, and their combination for adolescents with depression: Treatment for Adolescents with Depression Study (TADS) randomized controlled trial. JAMA 2004;18;292:807-20

RESULTATS	
Nombre de sujets analysés	439 (fluoxétine n=109, TCC + fluoxétine n=107, TCC n=111, placebo n=112)
Année et durée de l'étude	2000, 12 semaines
Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes	Age moyen de 14,6 ans Les caractéristiques démographiques et cliniques des quatre groupes de traitement étaient comparables.
Résultats sur les critères de jugement principaux	<p>Les résultats ci-dessous sont à prendre avec prudence car aucun ajustement n'a été effectué avec la multiplicité des tests.</p> <p><u>CDRS-R</u> Les évolutions des CDRS-R ont été les suivants : Fluoxétine + TCC : -27,00 Fluoxétine seule : -22.64 TCC seule : -23.34 Placebo : -19,41</p> <p>L'association fluoxétine + TCC a été supérieure à la fluoxétine seule (p=0,02) et à la TCC seule (p=0,01) et au placebo (p=0,001). La fluoxétine seule (p=0,10) et la TCC seule (p=0,40) n'ont pas montré de différence par rapport au placebo. La fluoxétine seule a été plus efficace que TCC seule (p=0,01).</p> <p><u>Taux de réponse positive :</u> Fluoxétine : 71,0% Fluoxétine + TCC : 60,6% TCC : 46,2% Placebo : 34,8%</p> <p>Le taux de patients répondeurs ont été supérieurs pour les groupes fluoxétine seule ou fluoxétine + TCC en comparaison au taux de répondeurs des groupes TCC ou placebo (valeurs de p non disponibles). Il n'a pas été mis en évidence de différence significative entre le groupe fluoxétine seule et fluoxétine + TCC (p=0,20)</p>
Résultats inhérents aux critères de jugement secondaires	<p>L'amélioration mesurée par l'échelle RADS a été supérieure pour l'association fluoxétine + TCC par rapport au placebo (p=0,001), alors que cela n'a pas été le cas de la fluoxétine seule (p=0,34) ou TCC seule (p=0,21).</p> <p>L'association fluoxétine + TCC a également été supérieure à la fluoxétine seule (p=0,002) et à la TCC seule (p=0,001).</p>

Conclusion de l'étude :

Hors du cadre de l'AMM et de multiples tests, les résultats de l'association fluoxétine + TCC sont différents sur les 2 critères principaux : les résultats sont en faveur de l'association fluoxétine + TCC par rapport à la fluoxétine seule sur l'échelle CDRS-R et aucune différence n'est mise en évidence sur le taux de réponse positive entre fluoxétine + TCC et fluoxétine seule. Par ailleurs, aucune différence significative n'a été montrée entre les groupes fluoxétine et placebo.

Conclusion des 3 études :

Ces études ont évalué l'efficacité de la fluoxétine hors du champ de l'AMM. L'ensemble de ces données ne permettent pas de préciser une éventuelle quantité d'effet de la fluoxétine dans la prise en charge des épisodes dépressifs majeurs modérés à sévères de l'enfant

(âge > 8 ans) ou de l'adolescent dans le cadre de l'indication et des posologies recommandées par l'AMM.

De plus, les études réalisées ont évalué l'effet de la fluoxétine pendant des durées trop courtes pour ce type d'affection au cours desquelles les patients doivent être traités pendant une durée d'au moins 6 mois.

04.1.4 Troubles obsessionnels compulsifs

Aucune nouvelle donnée n'a été fournie par le laboratoire dans cette indication.

04.2 Tolérance/Effets indésirables

Pharmacovigilance

Le laboratoire a fourni les données des derniers rapports périodiques de pharmacovigilance (PSUR) couvrant la période du 8 septembre 2006 au 7 septembre 2012. Les rubriques « effets indésirables » et « mises en garde et précautions d'emploi » du RCP ont notamment été modifiées (cf. annexe).

Les effets indésirables font désormais mention d'un risque d'allongement du QTc et de rares cas de torsades de pointes.

Boulimie

Dans l'étude B1Y-MC-HCEQ, les événements indésirables suivants ont été significativement plus fréquents avec:

- la fluoxétine : insomnie (34,5% versus 18,6%), nausées (30,4% versus 12,7%), asthénie (21,3% versus 6,9%), anxiété (17,6% versus 8,8%), tremblements (14,2% versus 2,0%), vertiges (12,5 versus 3,9%), bâillement (12,2% versus 0%), transpiration (9,5% versus 2,0%), diminution de la libido (6,4% versus 1,0%) ;
- le placebo : dépression (10,1% versus 18,6%), myalgie (4,7% versus 11,8%), labilité émotionnelle (2,7% versus 7,8%), conjonctivite (0,3% versus 2,9%).

Les arrêts de traitement liés aux effets indésirables ont été de 10,8% (n=32) dans le groupe fluoxétine et 5,9% (n=6) dans le groupe placebo.

Dans l'étude B1Y-MC-HCIE, pendant la phase de prévention des rechutes en double-aveugle (60mg/jour) :

- 117 patients (78%) sur les 150 inclus dans cette phase ont présenté un moins un événement indésirable (EI) lié au traitement et un nombre plus élevé de patients traités par la fluoxétine que par placebo ont rapportés au moins un EI (86,8% versus 68,9% dans le bras placebo, p=0,010),
- Les EI les plus fréquemment ($\geq 10\%$) rapportés avec la fluoxétine ont été : rhinite (31,6%), maux de tête (19,7%), dépression (17,1%), syndrome grippal (15,8%), insomnie (13,2%), asthénie (11,8%), anxiété (10,5%) et blessure accidentelle (10,5%).
- Les EI les plus fréquemment ($\geq 10\%$) rapportés dans le bras placebo ont été : maux de tête (27%), dépression (23%), rhinite (16,2%) et asthénie (14,9%).

Le pourcentage de patients ayant arrêté prématurément l'étude toutes causes confondues a été comparable dans les 2 bras de traitement : 86% (63) pour la fluoxétine et 92% (68) pour le placebo.

Enfants - Episodes dépressifs majeurs

Tolérance dans les études

Dans les 2 études de Emslie, deux types d'EI ont été distingués : les EI sollicités (recueillies grâce à un questionnaire) et les EI non sollicités (c'est-à-dire exprimés spontanément par le patient).

- Dans l'étude B1Y-MC-X065 (Emslie 1991) de 8 semaines, le pourcentage de patients ayant présenté un événement indésirable sollicité a été plus élevé dans le groupe fluoxétine (97,9%) que dans le groupe placebo (93,8%). Il en est de même pour les EI non-sollicités (95,8% versus 81,3%).

Les EI sollicités les plus fréquemment observés ont été : le rhume (45,8% dans les 2 groupes), l'endormissement (35,4% avec la fluoxétine, 31,3% avec le placebo), la diarrhée (33,3% avec la fluoxétine, 18,8% avec le placebo) et les crampes (31,3% avec la fluoxétine, 20,8% avec le placebo).

Les EI non sollicités les plus fréquemment observés ont été : l'anxiété (37,5% avec la fluoxétine, 35,4% avec le placebo), les pharyngites (25,0% avec la fluoxétine, 14,6% avec le placebo), la dépression (18,8% avec la fluoxétine, 16,7% avec le placebo) et les vomissements (14,6% avec la fluoxétine, 4,2% avec le placebo).

Le pourcentage d'arrêt prématuré toutes causes confondues a été de 29% (n=14) dans le groupe fluoxétine et 46% (n=22) dans le groupe placebo. La cause d'arrêt prématuré la plus fréquente a été l'absence de réponse au traitement (19 patients qui ont reçu du placebo et 7 patients qui ont reçu de la fluoxétine). L'arrêt d'étude pour survenue d'un effet indésirable a été de 4 patients traités par la fluoxétine (3 patients qui ont développé des symptômes maniaques et un rash) et 1 patient qui a reçu le placebo.

- Dans la phase de traitement en aigüe de l'étude B1Y-MC- HCJE (Emslie 1998), un pourcentage comparable de patients traités par la fluoxétine ou le placebo, a présenté un EI sollicité (96% versus 91%), pendant la phase aigüe de traitement. Un total de 98% des patients traités par la fluoxétine et 92% des patients du groupe placebo ont présenté au moins un EI sollicité pendant la phase suivante de traitement. Durant les 2 phases de traitement, il n'y a pas eu de différence significative entre les groupes de traitement en termes d'incidence d'EI sollicité

Concernant les EI non-sollicités, 86% des patients traités par la fluoxétine ont rapporté au moins un EI non sollicité et 73% des patients du groupe placebo (p=0,019) pendant la phase aigüe de traitement. Et pendant la phase suivante, 93% des patients traités par la fluoxétine et 79% des patients du groupe placebo ont présenté au moins un EI non-sollicité. Durant la phase de traitement en aigüe et la phase suivante, le seul EI non-sollicité survenu plus fréquemment avec la fluoxétine ont été les maux de tête (30% versus 16%)

Les pourcentages d'arrêt prématuré de traitement ont été de 17% dans le groupe fluoxétine et 38% dans le groupe placebo.

- Dans l'étude TADS, pendant les 12 semaines de traitement, plus d'EI ont été rapportés dans le groupe fluoxétine que dans le groupe fluoxétine + TCC que dans le groupe placebo. Les principaux EI ont été : céphalées, insomnie, sédation, vomissements et douleurs abdominales.

Les céphalées, EI le plus fréquent, ont été rapportées à une fréquence plus élevée dans le groupe de traitement fluoxétine (11,9%) que celle dans le groupe fluoxétine + TCC (6,8%) ou celle dans le groupe placebo (10,7%).

Les pourcentages d'EI de type psychiatrique (incluant les manifestations de manie, d'irritation, d'agitation, d'anxiété) ont été de 11% pour le groupe fluoxétine seule, 5,6% pour l'association fluoxétine + TCC, 4,5% pour le groupe placebo.

Les pourcentages d'arrêt prématuré de traitement ont été de 17% dans le groupe fluoxétine, 14% dans le groupe fluoxétine + TCC, 22% dans le groupe TCC et 21% dans le groupe placebo.

Données de l'ANSM

Lors de l'octroi de l'AMM dans le traitement des épisodes dépressifs majeurs (c'est-à-dire caractérisés) d'intensité modérée à sévère, en association à un traitement psychothérapeutique, chez les enfants de 8 ans ou plus n'ayant pas répondu à 4 à 6 séances de psychothérapie seule, l'EMA a demandé au laboratoire Lilly de s'engager à réaliser des études complémentaires sur le profil de sécurité du Prozac. Cette demande a fait suite aux résultats d'une étude pré-clinique chez le rat juvénile montrant des effets délétères de la fluoxétine sur la croissance, sur la maturation

sexuelle, sur la fonction sexuelle, et sur les organes sexuels, en particulier des atteintes testiculaires irréversibles.

En raison de préoccupations liées au profil de sécurité d'emploi de la fluoxétine chez les enfants et adolescents traités, l'Afssaps a mis en place un dispositif national de surveillance, axé particulièrement sur le développement sexuel et la croissance.

Deux autres antidépresseurs (fluvoxamine et sertraline) indiqués dans les troubles obsessionnels compulsifs de l'enfant ont fait partie de ce suivi.

Un plan de gestion des risques national a été mis en place, comprenant un suivi national renforcé de pharmacovigilance, sous la responsabilité du CRPV de Bordeaux depuis février 2008, et une étude de cohorte rétrospective qui a débuté en juin 2010 dont l'objectif principal était d'évaluer chez des garçons pré-pubères exposés aux ISRS, le développement pubertaire, la maturation sexuelle et la fonction gonadique.

Les résultats du Comité technique de Pharmacovigilance (séance du 14 octobre 2013) sont les suivants : en France, le nombre de notifications dans la Banque Nationale de Pharmacovigilance (BNPV) a été respectivement de 39, 24 et 79 pour la fluoxétine, la fluvoxamine et la sertraline. Aucun effet indésirable sur la croissance ou la maturité sexuelle n'a été retrouvé.

Par ailleurs, l'étude de cohorte rétrospective initialement prévue en France et visant à évaluer, chez des garçons exposés aux ISRS avant la puberté, le développement pubertaire, la maturation sexuelle et la fonction gonadique, n'a pas été réalisée. L'étude a été arrêtée fin 2012 en raison de difficultés d'inclusion : 7 patients sur les 100 prévus avaient été inclus lors du bilan de mars 2012.

En conclusion, le suivi national de pharmacovigilance de la fluoxétine, de la fluvoxamine et de la sertraline chez l'enfant et l'adolescent a donc été arrêté.

04.3 Données d'utilisation/de prescription

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel automne 2013), PROZAC a fait l'objet de 991 000 prescriptions : 520 000 prescriptions pour la forme gélule, 447 000 prescriptions pour la forme comprimé et 24 000 prescriptions pour la forme en solution buvable.

PROZAC gélule est prescrit à 58 % dans les « épisodes dépressifs », à 9 % dans les « troubles anxieux et dépressifs mixtes » et à 3 % dans les « troubles obsessionnels compulsifs ».

PROZAC comprimé est prescrit à 58 % dans les « épisodes dépressifs », à 9 % dans les « troubles anxieux et dépressifs mixtes » et à 3 % dans les « troubles obsessionnels compulsifs ».

La posologie moyenne de la forme comprimé et de la forme gélule est d'environ 1,2 – 1,3 unité par jour.

Ces spécialités sont coprescrites dans 49 % des cas avec des tranquillisants et dans 20% des cas avec des hypnotiques non barbituriques.

04.4 Stratégie thérapeutique

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

Les antidépresseurs constituent le traitement pharmacologique de référence des épisodes dépressifs majeurs modérés à sévères.

Selon les recommandations de l'ANSM (ex-Afssaps) de 2006, en cas d'épisode dépressif modéré à sévère en ambulatoire, sauf cas particulier, il est recommandé en première intention de prescrire, en raison de leur meilleure tolérance, un ISRS (classe à laquelle appartient la fluoxétine), un IRSN ou un antidépresseur de la classe des « autres antidépresseurs ». Au sein de ces trois classes de produits, aucun antidépresseur n'est plus recommandé que les autres.

Le NICE recommande en première intention un traitement par un générique d'ISRS sans recommander un ISRS plutôt qu'un autre⁹.

Le traitement médicamenteux n'est qu'un aspect de la prise en charge des sujets atteints de troubles dépressifs et ne doit pas s'envisager indépendamment d'une prise en charge psychothérapeutique. Les antidépresseurs ne sont pas indiqués en cas de symptômes dépressifs ne correspondant pas à un épisode dépressif majeur.

La fluoxétine reste une option thérapeutique de première intention uniquement pour les épisodes dépressifs majeurs modérés à sévères.

Enfants - Episodes dépressifs majeurs (c'est-à-dire caractérisés)¹⁰

Chez l'enfant, le traitement de première intention doit être psychothérapeutique. Il n'y a pas de donnée de bonne qualité étayant l'intérêt d'un traitement médicamenteux.

Chez l'adolescent, dans la plupart des cas, le traitement de première intention est psychothérapeutique.

Selon l'avis d'expert, la prescription de fluoxétine peut être envisagée chez l'adolescent à partir de 15 ans avec un diagnostic bien établi d'épisodes dépressifs « caractérisés », d'intensité modérée à sévère, en seconde intention, après échec d'au moins 8 séances de psychothérapie. Une surveillance étroite de l'adolescent sous traitement médicamenteux doit être entreprise.

Modalités de prescription

Le traitement pharmacologique par antidépresseur chez un adolescent ne doit pas se substituer à la psychothérapie, qui est le traitement de première intention. Il doit s'accompagner d'une surveillance étroite et de la recherche d'un comportement suicidaire, particulièrement en début de traitement. Le choix de l'antidépresseur doit prendre en compte le profil de sécurité d'emploi propre à chaque médicament.

De même que chez l'adulte, la durée totale du traitement d'un épisode pourrait se situer entre 6 mois et un an.

Prévention des récurrences

La récurrence du trouble dépressif doit être prévenue. Une fréquence élevée de récurrence est signe d'un risque de pronostic péjoratif. Une prise en charge psychothérapeutique adaptée constitue l'élément essentiel de la prévention des récurrences. De plus, des conseils donnés au patient et à son entourage, notamment de consulter rapidement son médecin en cas de modification de l'humeur, sont nécessaires pour détecter précocement l'apparition d'une récurrence.

Arrêt du traitement

L'arrêt de la prise d'un antidépresseur ne doit pas se faire à l'initiative du patient ou de sa famille sans accompagnement du médecin. L'arrêt du traitement sera toujours progressif sur plusieurs

⁹ NICE Clinical Guideline 90: Depression in adults (update), Full Guideline. 2010. www.nice.org.uk.

¹⁰ Le bon usage des antidépresseurs chez l'enfant et l'adolescent. Afssaps. Janvier 2008

semaines ou mois pour prévenir le risque de rechute. Il sera programmé avec le patient et son entourage.

Suivi du patient

Il faut rechercher de façon active le risque suicidaire tout au long du traitement quelles que soient les modalités de prise en charge et en particulier si un traitement antidépresseur est mis en route.

Dans le cas où le traitement par antidépresseur n'est pas justifié d'emblée, il est recommandé de réévaluer la situation à intervalles réguliers. Si la mise en route d'un traitement par antidépresseur est nécessaire, il est très important de mettre en place une surveillance étroite du patient (notamment pendant les premières semaines) et de réévaluer régulièrement le traitement. Il faut rechercher avec l'aide de l'entourage du patient tout signe d'apparition d'un comportement hostile (agressivité, comportement d'opposition, colère) ou d'un comportement suicidaire (idées et/ou menaces suicidaires, tentatives de suicide), notamment en début de traitement.

La survenue récente (ou l'aggravation) de symptômes, tels qu'insomnie, irritabilité, anxiété, agitation, nervosité et a fortiori idées suicidaires nécessite des consultations plus fréquentes.

Une communication médecin/famille efficace facilite le bon déroulement du traitement du patient.

Le syndrome de sevrage

De même que chez l'adulte, des symptômes sévères peuvent apparaître lors de l'arrêt trop rapide d'un traitement antidépresseur, tels qu'irritabilité, anxiété, vertiges ou troubles du sommeil.

Un traitement prolongé, une posologie élevée, un arrêt brutal de l'antidépresseur constituent des facteurs de risque de survenue du syndrome de sevrage. Ce syndrome survient dans les jours suivant l'arrêt du traitement et peut durer une semaine en moyenne.

Il est important de respecter et de faire respecter par le patient et son entourage les règles d'arrêt de traitement, consistant en une diminution progressive de la posologie, afin de réduire les risques d'apparition de ces symptômes.

Dans le cas où un syndrome de sevrage surviendrait, il est important de rassurer le patient sur le caractère transitoire des symptômes, de revenir temporairement si nécessaire à la posologie précédente de l'antidépresseur avant de reprendre un sevrage encore plus progressif.

Troubles obsessionnels compulsifs^{11,12}

Dans la plupart des troubles anxieux, différents traitements ont fait la preuve de leur efficacité : les psychothérapies, notamment les psychothérapies cognitivo-comportementales, les antidépresseurs et l'association de ces deux modalités thérapeutiques.

La fluoxétine est une alternative thérapeutique médicamenteuse aux autres antidépresseurs ayant l'AMM dans le traitement des troubles obsessionnels compulsifs : clomipramine, escitalopram, fluvoxamine, paroxétine et sertraline.

Les ISRS sont recommandés en première intention. La clomipramine est recommandée en seconde intention, pour des raisons de tolérance.

Par rapport aux troubles dépressifs, les posologies efficaces dans le traitement du TOC peuvent être plus élevées. Le délai d'action des antidépresseurs est plus long (de l'ordre de 4 à 8 semaines) que celui observé dans les troubles dépressifs. De même, le temps de traitement nécessaire à l'obtention de la réponse thérapeutique maximale est plus long (10 à 12 semaines). Ainsi, le traitement doit-il être continué au moins 3 mois avant de pouvoir conclure à une inefficacité. La durée du traitement doit être suffisamment prolongée, souvent supérieure à un an. Elle est d'autant plus longue que le trouble est chronique et qu'il existe des rechutes à l'arrêt du traitement.

Boulimie

¹¹ Bon usage des médicaments antidépresseurs dans le traitement des troubles dépressifs et des troubles anxieux de l'adulte. Afssaps. Recommandations octobre 2006.

¹² Troubles obsessionnels compulsifs (TOC) résistants : prise en charge et place de la neurochirurgie fonctionnelle. HAS mai 2005.

La boulimie est un trouble du comportement alimentaire qui doit être pris en charge le plus tôt possible. Le traitement repose essentiellement sur la prise en charge psychothérapeutique et l'éducation nutritionnelle.

Lors de troubles du comportement alimentaire, les psychothérapies cognitives et comportementales sont souvent mises en œuvre. Elles ont pour objectif de modifier l'attitude globale du patient vis-à-vis de la nourriture. Dans le cas de la boulimie, elles permettent d'identifier les facteurs déclenchant les crises et d'apprendre à adopter un comportement autre que la frénésie alimentaire. Des consignes sont données progressivement, parmi lesquelles manger lentement, prendre des repas à heures régulières ou résister aux tentations.

Ces thérapies sont presque toujours associées à des mesures d'éducation nutritionnelle qui visent à modifier les croyances du malade sur les aliments et sur la relation entre alimentation et prise de poids.

La fluoxétine est le seul antidépresseur ayant une AMM dans cette indication.

Selon l'avis d'expert, la fluoxétine pourrait être prescrite lors de la mise en place d'une psychothérapie mais ne doit pas être utilisée au long cours.

05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que :

- dans les épisodes dépressifs majeurs et les troubles obsessionnels compulsifs les conclusions de son avis précédent du 26 septembre 2007 n'ont pas à être modifiées.
- dans les indications, boulimie chez l'adulte et dépression chez l'enfant, l'avis de la Commission est donné ci-dessous¹³.

05.1 Service Médical Rendu :

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

► L'épisode dépressif majeur se caractérise par une humeur dépressive ou une perte d'intérêt ou de plaisir pour presque toutes les activités. Le niveau d'altération fonctionnelle associée à l'épisode dépressif majeur est variable, mais il existe une souffrance et/ou une altération sur le plan social ou professionnel, même en cas d'intensité légère. Les conséquences les plus graves d'un épisode dépressif majeur sont la tentative de suicide et le suicide.

► La fluoxétine, au même titre que les autres ISRS, est un traitement à visée symptomatique de première intention de l'épisode dépressif majeur.

► Le rapport efficacité/effets indésirables de la fluoxétine est important.

► Les alternatives médicamenteuses sont les autres antidépresseurs indiqués dans le traitement des épisodes dépressifs majeurs.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par PROZAC reste important dans les épisodes dépressifs majeurs (c'est-à-dire caractérisés) chez l'adulte.

Adultes : Troubles obsessionnels compulsifs

► Le trouble obsessionnel compulsif est caractérisé par des obsessions ou des compulsions récurrentes qui sont suffisamment sévères pour interférer de manière significative avec les activités habituelles du sujet, son fonctionnement professionnel et ses relations sociales.

► La fluoxétine est un traitement à visée symptomatique du trouble obsessionnel compulsif.

► Le rapport efficacité/effets indésirables de la fluoxétine est important.

Les alternatives médicamenteuses sont les autres antidépresseurs indiqués dans le trouble obsessionnel compulsif.

► Il s'agit d'un traitement de première intention dans cette indication.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par PROZAC reste important dans les troubles obsessionnels compulsifs.

Adulte : Boulimie en complément d'une psychothérapie

► La boulimie est un trouble alimentaire qui peut avoir des conséquences graves et entraîne une dégradation marquée de la qualité de vie.

► La fluoxétine est un traitement à visée symptomatique de la boulimie.

► En l'absence de données robustes permettant d'estimer précisément une éventuelle quantité d'effet de la fluoxétine dans cette affection, le rapport efficacité/effets indésirables de la fluoxétine est mal établi dans cette indication.

¹³ Dans ces 2 indications, le laboratoire n'a pas sollicité l'inscription sur la liste des médicaments remboursables et n'a donc pas revendiqué de service médical rendu.

► Le traitement de la boulimie réside dans la psychothérapie. Il n'existe pas d'autres médicaments indiqués dans la boulimie. Selon l'avis d'expert, un traitement médicamenteux ne peut être envisagé qu'en début de traitement mais pas au long cours.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que dans le traitement de la boulimie, en complément d'une psychothérapie, le service médical rendu par PROZAC est insuffisant.

Enfants : Episodes dépressifs majeurs (c'est-à-dire caractérisés) modéré à sévère, en cas de non réponse à l'issue de 4 à 6 séances de prise en charge psychothérapeutique.

► La dépression de l'enfant s'accompagne de difficultés comportementales, relationnelles, familiales et scolaires, durables et souvent d'apparition brutale. Elle se traduit le plus souvent par une attitude générale de retrait ou au contraire par une irritabilité et une agitation inhabituelle.

La dépression de l'adolescent peut s'exprimer par un désinvestissement scolaire brutal, par des plaintes somatiques masquant la dépression chez les filles, ou par des passages à l'acte (agressifs ou anti-sociaux) chez le garçon.

Ces troubles sont distincts de la « crise d'adolescence » et le risque de les sous-estimer est important.

► La fluoxétine est un traitement à visée symptomatique.

► En l'absence de données robustes permettant d'évaluer précisément une éventuelle quantité d'effet de la fluoxétine dans cette affection, le rapport efficacité/effets indésirables de la fluoxétine est mal établi dans cette indication.

► La fluoxétine est le seul antidépresseur qui a une AMM dans le traitement de la dépression chez les patients de moins de 18 ans.

► Le traitement de première intention de la dépression chez l'enfant et l'adolescent est la psychothérapie. Selon l'avis d'expert, un traitement médicamenteux ne peut être envisagé que chez l'adolescent de plus de 15 ans et qu'en association avec une psychothérapie et accompagné d'une surveillance étroite du patient.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par PROZAC est insuffisant chez l'enfant âgé de 8 ans et plus dans les épisodes dépressifs majeurs (c'est-à-dire caractérisés) modéré à sévère, en cas de non réponse à l'issue de 4 à 6 séances de prise en charge psychothérapeutique.

05.2 Recommandations de la Commission :

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription de PROZAC sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications « épisodes dépressifs majeurs » chez l'adulte et les « troubles obsessionnels compulsifs » aux posologies de l'AMM.

► **Taux de remboursement proposé : 65 %**

► **Conditionnements** : ils sont adaptés aux conditions de prescription.

ANNEXE

Rubriques du RCP	Ancienne version	Nouvelle version
4.1 Indications thérapeutiques	<p>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.</p>	<p>Adulte 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.</p> <p>Enfant âgé de 8 ans et plus et adolescent 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.</p>
4.2 Posologie et mode d'administration	<p>Administration orale chez les adultes uniquement.</p> <p>Episodes dépressifs majeurs Adultes et sujets âgés : 20 à 60 mg/jour. La posologie initiale recommandée est de 20mg/jour. Bien qu'il existe un risque d'augmentation des effets indésirables à des doses supérieures à 20 mg/jour, une augmentation de la posologie peut être envisagée en cas de non-réponse après trois semaines de traitement. Conformément au consensus de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), le traitement par antidépresseur doit être poursuivi pendant au moins 6 mois.</p> <p>Troubles obsessionnels compulsifs Adultes et sujets âgés : 20 à 60 mg/jour. La posologie initiale recommandée est de 20mg/jour. Bien qu'il existe un risque d'augmentation des effets indésirables à des doses supérieures à 20 mg/jour, une augmentation de la posologie peut être envisagée en cas de non-réponse après deux semaines de traitement. 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.</p> <p>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</p>	<p>Administration orale. chez les adultes uniquement</p> <p>Episodes dépressifs majeurs Adultes et sujets âgés Adultes et sujets âgés : 20 à 60 mg/jour. La posologie initiale recommandée est de 20mg/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 qu'il existe un risque d'augmentation des effets indésirables à des doses supérieures à 20 mg/jour, une augmentation de la posologie peut être envisagée en cas de non-réponse après trois semaines de traitement que le risque d'effets indésirables augmente avec la dose, la posologie peut être augmentée progressivement chez certains patients présentant une réponse insuffisante à la posologie de 20 mg/jour, jusqu'à un maximum de 60 mg/jour (voir rubrique 5.1). Les adaptations posologiques seront faites avec prudence et de façon individuelle, afin de maintenir les patients à la dose minimale efficace.</p> <p>Conformément au consensus de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), le traitement par antidépresseur doit être poursuivi pendant au moins 6 mois. 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.</p> <p>Troubles obsessionnels compulsifs Adultes et sujets âgés Adultes et sujets âgés : 20 à 60 mg/jour. La posologie initiale recommandée est de 20mg/jour. Bien qu'il existe un risque d'augmentation des effets indésirables à des doses supérieures à 20 mg/jour, une augmentation de la posologie peut être envisagée en cas de non-réponse après deux semaines de traitement 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.</p>

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 l'arrêt du traitement. Une diminution progressive du traitement n'est pas nécessaire chez la majorité des patients.

La gélule et le comprimé dispersible sont des formes bio-équivalentes.

Enfants

L'efficacité et la tolérance n'ayant pas été étudiées chez les enfants et les adolescents (moins de 18 ans), l'utilisation de la fluoxétine dans cette tranche d'âge est déconseillée (cf. 4.4 Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi).

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

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

~~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.

Adultes - 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 l'arrêt du traitement. ~~Une diminution progressive du traitement n'est pas nécessaire chez la majorité des patients.~~

La gélule et le comprimé dispersible sont des formes bio-équivalentes.

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

~~L'efficacité et la tolérance n'ayant pas été étudiées chez les enfants et les adolescents (moins de 18 ans), l'utilisation de la fluoxétine dans cette tranche d'âge est déconseillée (cf. 4.4 Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi).~~

Le traitement devrait être instauré et surveillé sous le contrôle d'un médecin spécialiste. La dose initiale est de 10 mg/jour, soit 2,5 ml de PROZAC 20 mg/5ml, 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 (voir rubrique 5.2).

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

Sujets âgés :

La prudence s'impose en cas d'augmentation de la posologie ; la posologie journalière ne doit

	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 (voir rubrique 5.2), ou chez les patients ayant un traitement concomitant susceptible de provoquer une interaction avec la fluoxétine (voir rubrique 4.5).	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 (voir rubrique 5.2), ou chez les patients ayant un traitement concomitant susceptible de provoquer une interaction avec la fluoxétine (voir rubrique 4.5). Symptômes de sevrage à l'arrêt du traitement par PROZAC : L'arrêt brutal du traitement doit être évité. Lors de l'arrêt du traitement par PROZAC, la dose doit être progressivement diminuée sur une durée d'au moins une à deux semaines, afin de limiter le risque de réactions de sevrage (voir rubriques 4.4 et 4.8). Si des symptômes insupportables apparaissent lors de la diminution de la dose ou à l'arrêt du traitement, le retour à la dose précédemment prescrite peut être envisagé. Le médecin pourra ensuite reprendre la diminution de la dose, mais à un rythme plus progressif.
4.2 Posologie et mode d'administration « variation du 16/01/12 »	1 Enfants âgés de 8 ans ou plus et adolescents – (Episode dépressif majeur modéré à sévère) [...] Enfants de faible poids : en raison de concentrations plasmatiques plus élevées chez les enfants de faible poids, l'effet thérapeutique pourrait être obtenu avec des doses plus faibles (voir rubrique 5.2). Pour les enfants et les adolescents qui répondent au traitement, la nécessité de poursuivre le traitement au-delà de 6 mois devra être réévaluée. En l'absence de bénéfice clinique dans les 9 premières semaines, le traitement doit être reconsidéré. [...]	2 Enfants âgés de 8 ans ou plus et adolescents – (Episode dépressif majeur modéré à sévère) [...] Enfants de faible poids : en raison de concentrations plasmatiques plus élevées chez les enfants de faible poids, l'effet thérapeutique pourrait être obtenu avec des doses plus faibles (voir rubrique 5.2). Pour les enfants et les adolescents patients pédiatriques qui répondent au traitement, la nécessité de poursuivre le traitement au-delà de 6 mois devra être réévaluée. En l'absence de bénéfice clinique dans les 9 premières semaines, le traitement doit être reconsidéré. [...]
4.3. Contre-indications « variation du 07/02/13 »	3 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 instauré que deux semaines après l'arrêt d'un IMAO non sélectif.	4 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 instauré que deux semaines après l'arrêt d'un IMAO non sélectif <u>et le jour suivant l'arrêt d'un IMAO-A réversible.</u> 5
4.3. Contre-indications « variation du 07/08/13 »	Hypersensibilité à la fluoxétine ou à l'un des excipients. 6 Inhibiteurs de la Monoamine Oxydase (IMAO) : [...] 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 initié le jour suivant l'arrêt du traitement par IMAO réversible (par exemple, le moclobémide).	Hypersensibilité à la fluoxétine ou à l'un des excipients. 8 Inhibiteurs de la Monoamine Oxydase (IMAO) : [...] 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 (<u>par exemple, le moclobémide, le linézolide, le chlorure de méthylthionium (aussi appelé bleu de méthylène : un IMAO réversible non sélectif indiqué dans le traitement de la méthémoglobinémie)</u>) n'est pas recommandée. Cependant, le traitement par la fluoxétine peut être initié le jour suivant l'arrêt du traitement par IMAO réversible (par exemple, le

	7	<p>moclobémide).</p> <p>9 Dans certaines circonstances exceptionnelles, le linézolide (un antibiotique, IMAO réversible non sélectif) peut être donné en association avec la fluoxétine dans la mesure où une surveillance étroite des symptômes d'un syndrome sérotoninergique ainsi que de la pression artérielle puisse être assurée.</p>
<p>4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi « variation du 06/12/07 »</p>	<p>Mises en garde <i>Utilisation chez l'enfant et l'adolescent de moins de 18 ans</i> L'utilisation de PROZAC est déconseillée chez les enfants et adolescents de moins de 18 ans. Des comportements de type suicidaire (tentatives de suicide et idées suicidaires) et de type hostile (principalement agressivité, comportement d'opposition et colère) ont été plus fréquemment observés au cours des études cliniques chez les enfants et adolescents traités par antidépresseurs par rapport à ceux traités par placebo. 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, on ne dispose d'aucune donnée de tolérance à long terme chez enfant et adolescent concernant, la croissance, la maturation et le développement cognitif et comportemental.</p> <p><i>Rash et réactions allergiques</i> 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.</p> <p>Précautions d'emploi <i>Convulsions</i> 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</p>	<p>Mises en garde <i>Utilisation chez l'enfant et l'adolescent de moins de 18 ans</i> L'utilisation de PROZAC est déconseillée chez les enfants et adolescents de moins de 18 ans. Des comportements de type suicidaire (tentatives de suicide et idées suicidaires) et de type hostile (principalement agressivité, comportement d'opposition et colère) ont été plus fréquemment observés au cours des études cliniques chez les enfants et adolescents traités par antidépresseurs par rapport à ceux traités par placebo. PROZAC 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. PROZAC 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, on ne dispose d'aucune les données de tolérance à long terme chez les enfants et les adolescents concernant, dont les effets sur la croissance, la maturation sexuelle et le développement cognitif, émotionnel et comportemental sont limitées (voir rubrique 5.3).</p> <p>Dans une étude clinique de 19 semaines, un ralentissement de la courbe de croissance et de la courbe de poids a été observé chez les enfants et les adolescents traités par la fluoxétine (voir rubrique 4.8). Un effet sur la taille adulte finale n'a pas été établi. La possibilité d'un retard pubertaire ne peut être écartée (voir rubriques 4.8 et 5.3). La croissance et le développement pubertaire (taille, poids et stade de Tanner) doivent donc faire l'objet d'un suivi pendant et après le traitement par fluoxétine. En cas de ralentissement de la croissance ou du développement pubertaire, l'avis d'un pédiatre doit être envisagé.</p> <p>Dans les études cliniques menées en pédiatrie, des cas d'épisodes maniaques et hypomaniaques ont été fréquemment rapportés (voir rubrique 4.8). En conséquence, une surveillance régulière est recommandée afin de détecter la survenue d'un épisode maniaque ou hypomaniaque. Le traitement par la fluoxétine doit être interrompu chez tout patient présentant les premiers signes de manie ou d'hypomanie.</p> <p>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.</p> <p><i>Rash et réactions allergiques</i> 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.</p> <p>Précautions d'emploi <i>Convulsions</i> 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 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</p>

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

Comme lors de tout traitement par antidépresseur, l'amélioration peut ne pas survenir dans les premières semaines de traitement ; une surveillance clinique étroite des patients est donc nécessaire en début de traitement. La possibilité d'une tentative de suicide est inhérente à la dépression et le risque peut persister jusqu'à la survenue d'une rémission significative. L'expérience clinique a montré que lors du traitement de la dépression et quelle que soit la thérapeutique utilisée, le risque suicidaire peut augmenter en début de traitement.

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

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/Idees suicidaires

Comme lors de tout traitement par antidépresseur, l'amélioration peut ne pas survenir dans les premières semaines de traitement ; une surveillance clinique étroite des patients est donc nécessaire en début de traitement. La possibilité d'une tentative de suicide est inhérente à la dépression et le risque peut persister jusqu'à la survenue d'une rémission significative. L'expérience clinique a montré que lors du traitement de la dépression et quelle que soit la thérapeutique utilisée, le risque suicidaire peut augmenter en début de traitement.

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 PROZAC 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

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 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 initié.

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

Le risque de symptômes de sevrage peut dépendre de plusieurs facteurs, dont la durée du traitement, la posologie, ainsi que le rythme de diminution de la posologie. Les réactions les plus fréquentes rapportées étaient les suivantes : sensations vertigineuses, troubles sensoriels (incluant paresthésies), troubles du sommeil (incluant 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 PROZAC progressivement sur une durée d'au moins une à deux semaines, selon les besoins du patient (voir rubrique 4.2 : « Symptômes de sevrage à l'arrêt du traitement par PROZAC »).

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.

		<p><u>Electroconvulsivothérapie (ECT)</u> 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.</p> <p><u>Millepertuis</u> Une augmentation des effets sérotoninergiques constituant un syndrome sérotoninergique peut survenir lors de l'association des ISRS avec le millepertuis (<i>Hypericum perforatum</i>).</p> <p>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 constants vitaux vitaux, modification de l'état mental avec confusion-syndrome confusionnel, irritabilité, agitation importante évoluant vers un délire et coma) et un traitement symptomatique d'appoint doit être initié instauré.</p>
<p>4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi « variation du 25/11/2008 »</p>	<p><u>Diabète</u> 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 hyperglucidique, tenir compte de la teneur en saccharose (3 g de saccharose par 5 ml de solution).</p> <p><u>Suicides/idées suicidaires</u> La dépression est associée à un risque accru d'idées suicidaires, de blessures volontaires et de suicides (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 PROZAC 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 évènements et de demander un avis médical immédiatement si de tels symptômes apparaissent</p>	<p><u>Diabète</u> 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 hyperglucidique, tenir compte de la teneur en saccharose (3 g de saccharose par 5 ml de solution).</p> <p><u>Suicides/idées suicidaires ou aggravation clinique</u> La dépression est associée à un risque accru d'idées suicidaires, de blessures volontaires et de suicides d'auto-agression et de suicide (comportements de type suicidaire). Ce risque persiste jusqu'à l'apparition obtention d'une rémission significative. Comme L'amélioration clinique peut pouvant ne pas survenir avant les premières plusieurs plusieurs semaines ou plus de traitement, les patients doivent devront être étroitement étroitement surveillés étroitement jusqu'à obtention de cette amélioration. L'expérience clinique montre que le risque suicidaire peut augmenter en tout début de guérison rétablissement guérison rétablissement.</p> <p>Les autres troubles psychiatriques pour dans lesquels PROZAC est prescrit peuvent également être associés à une augmentation du un risque accru de comportement de type 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 mêmes précautions d'emploi que celles mentionnées pour les patients souffrant d'épisodes dépressifs majeurs devront donc être appliquées aux patients présentant d'autres troubles psychiatriques.</p> <p>Les patients ayant des antécédents de comportement de type suicidaire, ou ceux manifestant exprimant à un degré important des idées suicidaires significatives avant l'instauration du de débuter le traitement, sont connus pour présenter présentent un risque supérieur de pensées suicidaires ou de tentatives de suicide plus élevé de survenue d'idées suicidaires ou de comportements de type suicidaire, et doivent être étroitement surveillés faire l'objet d'une surveillance étroite pendant leur le traitement. Une méta-analyse d'essais cliniques contrôlés versus placebo sur l'utilisation d'antidépresseurs chez l'adulte présentant des troubles psychiatriques a montré une augmentation du risque de comportement de type suicidaire chez les patients de moins de 25 ans traités par antidépresseurs par rapport à ceux recevant un placebo. De plus, il est possible que le risque de comportement suicidaire soit augmenté chez les</p>

	[...]	<p>jeunes adultes. Une surveillance étroite des patients, et en particulier de ceux à haut risque, devra accompagner le traitement médicamenteux, particulièrement au début du traitement et lors des changements de dose.</p> <p>Les patients (et les personnes qui s'occupent d'eux leur entourage), doivent devront être alertés sur avertis de la nécessité de surveiller l'apparition de tels événements et de demander un avis médical immédiatement si de tels symptômes apparaissent la survenue d'une aggravation clinique, l'apparition d'idées/comportements suicidaires et tout changement anormal du comportement et de prendre immédiatement un avis médical si ces symptômes survenaient.</p> <p>[...]</p>
<p>4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi « variation du 23/09/11 »</p>	<p>[...]</p> <p><u>Convulsions</u></p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p><u>Manie</u></p> <p>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.</p> <p><u>Fonction hépatique/rénale</u></p> <p>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.</p> <p>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.</p>	<p><u>Mises en garde spéciales</u></p> <p>[...]</p> <p><u>Précautions d'emploi</u></p> <p><u>Convulsions</u></p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p><u>Manie</u></p> <p>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.</p> <p><u>Fonction hépatique/rénale</u></p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p><u>Tamoxifène</u></p> <p>La fluoxétine, puissant inhibiteur du CYP2D6, peut entraîner une réduction des concentrations d'endoxifène, un des plus importants métabolites actifs du tamoxifène. Par conséquent, la fluoxétine doit être évitée, autant que possible, pendant un traitement par tamoxifène (voir rubrique 4.5).</p>
<p>4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi « variation du 16/01/12 »</p>	<p><u>Utilisation chez l'enfant et l'adolescent de moins de 18 ans</u></p> <p>[...]</p> <p>Dans une étude clinique de 19 semaines, un ralentissement de la courbe de croissance et de la courbe de poids a été observée chez les enfants et les adolescents traités par la fluoxétine (voir rubrique 4.8). Un effet sur la taille adulte finale n'a pas été établi. La possibilité d'un retard pubertaire ne peut être écartée (voir rubriques 4.8 et 5.3). La croissance et le développement pubertaire (taille, poids et stade de Tanner) doivent donc faire l'objet d'un suivi pendant et après le traitement par fluoxétine. En cas de ralentissement de la croissance ou du développement pubertaire, l'avis d'un pédiatre doit être envisagé. Précautions d'emploi</p>	<p><u>Utilisation chez l'enfant et l'adolescent de moins de 18 ans</u></p> <p>[...]</p> <p>Dans une étude clinique de 19 semaines, une diminution de la croissance en taille et de la prise ralentissement de la courbe de croissance et de la courbe de poids a été observée chez les enfants et les adolescents traités par la fluoxétine (voir rubrique 5.4.18). Un effet sur la taille adulte finale n'a pas été établi. La possibilité d'un retard pubertaire ne peut être écartée (voir rubriques 4.8 et 5.3). La croissance et le développement pubertaire (taille, poids et stade de Tanner) doivent donc faire l'objet d'un suivi pendant et après le traitement par fluoxétine. En cas de ralentissement de la croissance ou du développement pubertaire, l'avis d'un pédiatre doit être envisagé.</p> <p>[...]</p>

	<p>[...] <u>Hémorragie</u> 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.</p> <p><u>Electroconvulsivothérapie (ECT)</u> 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.</p>	<p>Précautions d'emploi [...] <u>Hémorragie</u> 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.</p> <p><u>Mydriase</u> Des cas de mydriase ayant été rapportés avec la fluoxétine, la fluoxétine doit être prescrite avec prudence chez les patients présentant une augmentation de la pression intra-oculaire ou un risque de glaucome aigu à angle fermé.</p> <p><u>Electroconvulsivothérapie (ECT)</u> 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.</p>
<p>4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi « variation du 07/02/13</p>	<p>Précautions d'emploi [...] <u>Tamoxifène</u> La fluoxétine, puissant inhibiteur du CYP2D6, peut entraîner une réduction des concentrations d'endoxifène, un des plus importants métabolites actifs du tamoxifène. Par conséquent, la fluoxétine doit être évitée, autant que possible, pendant un traitement par tamoxifène (voir rubrique 4.5).</p> <p><u>Cardiopathie</u> 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.</p>	<p>Précautions d'emploi [...] <u>Tamoxifène</u> La fluoxétine, puissant inhibiteur du CYP2D6, peut entraîner une réduction des concentrations d'endoxifène, un des plus importants métabolites actifs du tamoxifène. Par conséquent, la fluoxétine doit être évitée, autant que possible, pendant un traitement par tamoxifène (voir rubrique 4.5).</p> <p><u>Cardiopathie Anomalies cardiovasculaires</u> <u>Des cas d'allongement de l'intervalle QT et d'arythmie ventriculaire, incluant des torsades de pointes, ont été rapportés depuis la commercialisation (voir rubriques 4.5, 4.8 et 4.9).</u> <u>La fluoxétine doit être utilisée avec précaution chez les patients présentant un QT long congénital, des antécédents familiaux d'allongement du QT ou d'autres conditions prédisposant aux arythmies (par exemple, hypokaliémie, hypomagnésémie, bradycardie, infarctus aigu du myocarde ou insuffisance cardiaque décompensée) ou une augmentation de l'exposition à la fluoxétine (par exemple insuffisance hépatique).</u> <u>Si un patient présentant une pathologie cardiaque stabilisée est traité, un contrôle de l'électrocardiogramme (ECG) doit être envisagé avant de débiter le traitement.</u> <u>Si des signes d'arythmie cardiaque apparaissent pendant le traitement par la fluoxétine, le traitement doit être arrêté et un ECG doit être effectué. 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.</u></p>

<p>4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions « variation du 06/12/07 »</p>	<p>4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions <i>Demi-vie</i> : 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).</p> <p>Inhibiteurs de la Monoamine Oxydase : (cf. . rubrique 4.3 Contre-indications)</p> <p>Association déconseillée +IMAO-A : (cf. rubrique 4.3 Contre-indications)</p> <p>Associations faisant l'objet de précautions d'emploi + IMAO-B (sélégiline) : Risque de syndrome sérotoninergique. Une surveillance clinique est recommandée.</p> <p>+ 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.</p> <p>+ 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.</p> <p>+ 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.</p> <p>+ 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 initié 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.</p> <p>+ 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</p>	<p>4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions <u>Les études d'interactions n'ont été réalisées que chez l'adulte.</u> <i>Demi-vie</i> : Les longues demi-vies de la fluoxétine et de la norfluoxétine doivent être prises en compte (cf. voir 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).</p> <p>Inhibiteurs de la Monoamine Oxydase : (cf. voir. rubrique 4.3 Contre-indications)</p> <p>Association déconseillée +IMAO-A : (cf. voir rubrique 4.3 Contre-indications)</p> <p>Associations faisant l'objet de précautions d'emploi + IMAO-B (sélégiline) : Risque de syndrome sérotoninergique. Une surveillance clinique est recommandée.</p> <p>+ 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.</p> <p>+ 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.</p> <p>+ 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.</p> <p>+ 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 initié 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.</p> <p>+ 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</p>
--	--	--

	<p>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 fluoxétine (cf. Mises en garde et précautions particulières d'emploi- rubrique 4.4).</p> <p>+ 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.</p> <p>+ 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.</p> <p>+ 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 (<i>Hypericum perforatum</i>). [...]</p>	<p>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 fluoxétine (cf. Mises en garde et précautions particulières d'emploi- voir rubrique 4.4 : « <i>Hémorragies</i> »).</p> <p>+ 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.</p> <p>+ 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.</p> <p>+ 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 (<i>Hypericum perforatum</i>). [...]</p>
<p>4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions « variation du 23/09/11 »</p>	<p>[...]</p> <p>+ 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 initié 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.</p>	<p>[...]</p> <p>+ 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 initié 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.</p> <p>Une interaction pharmacocinétique entre les inhibiteurs du CYP2D6 et le tamoxifène a été rapportée dans la littérature, montrant une diminution de 65-75 % des concentrations plasmatiques d'endoxifène, l'un des métabolites les plus actifs du tamoxifène. Dans certaines études, une diminution d'efficacité du tamoxifène a été rapportée lors de l'utilisation concomitante de certains antidépresseurs ISRS. Comme une diminution de l'effet du tamoxifène ne peut être exclue, l'association à des inhibiteurs puissants du CYP2D6 (y compris la fluoxétine) doit être évitée autant que possible (voir rubrique 4.4).</p>
<p>4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions « variation du 07/02/13 »</p>	<p><u>Associations faisant l'objet de précautions d'emploi</u> [...]</p> <p>+ 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'initiation ou de l'arrêt du traitement par fluoxétine (voir rubrique 4.4 : "<i>Hémorragies</i>").</p>	<p><u>Associations faisant l'objet de précautions d'emploi</u> [...]</p> <p>+ 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 peu fréquemment 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 fluoxétine (voir rubrique 4.4 : "<i>Hémorragies</i>").</p> <p>+ Electroconvulsivothérapie (ECT)</p>

	<p>+ Electroconvulsivothérapie (ECT)</p> <p>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.</p>	<p>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.</p> <p>+Allongement du QT</p> <p><u>Aucune étude pharmacocinétique et pharmacodynamique de la fluoxétine associée à des traitements allongeant l'intervalle QT n'a été réalisée. Un effet cumulatif de la fluoxétine et de ces traitements ne peut pas être exclu. Par conséquent, une prudence s'impose lors de l'administration concomitante de fluoxétine et de traitements allongeant l'intervalle QT, comme des antiarythmiques de Classe IA et III, des antipsychotiques (par exemple les dérivés de la phénothiazine, le pimozide, l'halopéridol), des antidépresseurs tricycliques, certains agents anti-microbiens (par exemple la sparfloxacine, la moxifloxacine, l'érythromycine IV, la pentamidine), des traitements antipaludiques, en particulier l'halofantrine, et certains antihistaminiques (astemizole, mizolastine).</u></p>
<p>4.6. Grossesse et allaitement « variation du 09/07/10 »</p>	<p>Grossesse</p> <p>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.</p> <p>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).</p> <p>Allaitement</p> <p>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.</p> <p>[...]</p>	<p>Grossesse</p> <p>Des données épidémiologiques suggèrent que l'utilisation d'ISRS pendant la grossesse, en particulier en fin de grossesse, pourrait augmenter le risque d'hypertension pulmonaire persistante (HTAP) du nouveau-né. Le risque observé a été d'environ 5 cas pour 1000 grossesses. Dans la population générale, le risque d'HTAP est de 1 à 2 cas pour 1000 grossesses. Les données provenant d'un nombre important de grossesses exposées n'ont pas révélé d'effet tératogène de la fluoxétine. De plus, bien que la fluoxétine puisse 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 d'autres effets rapportés chez les nouveau-nés tels que : irritabilité, tremblements, hypotonie, pleurs persistants, difficultés de succion ou trouble du sommeil.</p> <p>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).</p> <p>Allaitement</p> <p>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.</p> <p>[...]</p>
<p>4.6. Grossesse et allaitement « variation du 29/09/2010 »</p>	<p>Grossesse</p> <p>Des données épidémiologiques suggèrent que l'utilisation d'ISRS pendant la grossesse, en particulier en fin de grossesse, pourrait augmenter le risque d'hypertension pulmonaire persistante (HTAP) du nouveau-né. Le risque observé a été d'environ 5 cas pour 1000 grossesses. Dans la population générale, le risque d'HTAP est de 1 à 2 cas pour 1000 grossesses.</p> <p>De plus, bien que la fluoxétine puisse être utilisée au cours de la grossesse, une prudence particulière est conseillée notamment en fin de grossesse ou juste avant l'accouchement, en raison d'autres effets rapportés chez les nouveau-nés tels que : irritabilité, tremblements, hypotonie, pleurs persistants, difficultés de succion ou trouble</p>	<p>Grossesse</p> <p>Quelques études épidémiologiques suggèrent une augmentation du risque de malformations cardiovasculaires associées à l'utilisation de la fluoxétine pendant le premier trimestre de la grossesse. Le mécanisme n'est pas connu. Globalement, les données suggèrent que le risque d'avoir un enfant avec une malformation cardiovasculaire suite à une exposition maternelle à la fluoxétine est d'environ 2/100, alors que le taux attendu pour ce type de malformations est approximativement de 1/100 dans la population générale.</p> <p>Des données épidémiologiques suggèrent que l'utilisation d'ISRS pendant la grossesse, en particulier en fin de grossesse, pourrait augmenter le risque d'hypertension pulmonaire persistante (HTAP) du nouveau-né. Le risque observé a été d'environ 5 cas pour 1000 grossesses. Dans la population</p>

	<p>du sommeil.</p> <p>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).</p> <p>Allaitement</p> <p>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.</p>	<p>générale, le risque d'HTAP est de 1 à 2 cas pour 1000 grossesses.</p> <p>De plus, bien que la fluoxétine puisse être utilisée au cours de la grossesse, une prudence particulière est conseillée notamment en fin de grossesse ou juste avant l'accouchement, en raison d'autres effets rapportés chez les nouveau-nés tels que : irritabilité, tremblements, hypotonie, pleurs persistants, difficultés de succion ou trouble du sommeil.</p> <p>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).</p> <p>Allaitement</p> <p>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.</p>
<p>4.6. Grossesse et allaitement</p> <p>« variation du 23/09/11 »</p>	<p>Grossesse</p> <p>Quelques études épidémiologiques suggèrent une augmentation du risque de malformations cardiovasculaires associées à l'utilisation de la fluoxétine pendant le premier trimestre de la grossesse. Le mécanisme n'est pas connu. Globalement, les données suggèrent que le risque d'avoir un enfant avec une malformation cardiovasculaire suite à une exposition maternelle à la fluoxétine est d'environ 2/100, alors que le taux attendu pour ce type de malformations est approximativement de 1/100 dans la population générale</p> <p>[...]</p>	<p>Grossesse</p> <p>Quelques études épidémiologiques suggèrent une augmentation du risque de malformations cardiovasculaires associées à l'utilisation de la fluoxétine pendant le premier trimestre de la grossesse. Le mécanisme n'est pas connu. Globalement, les données suggèrent que le risque d'avoir un enfant avec une malformation cardiovasculaire chez l'enfant après suite à une exposition maternelle à la fluoxétine est d'environ 2/100, alors que le taux attendu pour ce type de malformations est approximativement de 1/100 dans la population générale</p> <p>[...]</p>
<p>4.6. Fécondité, grossesse et allaitement</p> <p>« variation du 18/03/13 »</p>	<p>[...]</p> <p>Allaitement</p> <p>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.</p>	<p>[...]</p> <p>Allaitement</p> <p>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.</p> <p>Fécondité</p> <p>Les données chez l'animal ont montré que la fluoxétine pouvait affecter la qualité du sperme (voir rubrique 5.3).</p> <p>Les cas rapportés chez l'homme avec certains ISRS ont montré qu'un effet sur la qualité du sperme est réversible.</p> <p>Jusqu'à présent, il n'a pas été observé d'impact sur la fertilité humaine.</p>

<p>4.8 Effets indésirables « variation du 06/12/07 »</p>	<p>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.</p> <p>Comme pour tous les ISRS, les effets indésirables suivants ont été rapportés :</p> <p><u>Troubles généraux</u> 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 particulières d'emploi), tremblements, syndrome sérotoninergique, photosensibilité, très rares cas de syndrome de Lyell.</p> <p><u>Appareil digestif</u> Troubles gastro-intestinaux (tels que diarrhée, nausées, vomissements, dyspepsie, dysphagie, dysgueusie), bouche sèche. Rares anomalies des fonctions hépatiques. Très rares cas d'hépatite idiosyncrasique.</p> <p><u>Système nerveux</u> Céphalées, troubles du sommeil (parasomnies, insomnie, somnolence...), sensations vertigineuses, anorexie, fatigue, euphorie, mouvements anormaux transitoires (tics, ataxie, tremblements, myoclonies), convulsions et agitation psychomotrice. Très rares cas de syndromes sérotoninergiques.</p> <p><u>Troubles psychiatriques</u> 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, (ces symptômes pouvant être dus à la maladie elle-même).</p> <p><u>Appareil uro-génital</u> Rétention urinaire, pollakiurie. Troubles sexuels (éjaculation retardée ou anejaculation, anorgasmie), priapisme, galactorrhée.</p> <p><u>Troubles divers</u> Alopécie, bâillements, trouble de la vision (telles que vision trouble, mydriases), sudation excessive, vasodilatation, arthralgie, myalgie, hypotension orthostatique, ecchymoses.</p> <p>D'autres manifestations hémorragiques (tels que les hémorragies gynécologiques, les saignements gastro-intestinaux et autres saignements cutanéomuqueux) ont rarement été rapportés (cf. rubrique 4.4 Mises en garde et précautions particulières d'emploi - « Hémorragies »).</p> <p><u>Hyponatrémie</u> De rares cas d'hyponatrémie (dont certains avec des concentrations inférieures à 110 mmol/l) ont été rapportés. Cette hyponatrémie est réversible à l'arrêt du traitement par la fluoxétine. Certains cas ont été possiblement dus au 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.</p>	<p>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.</p> <p>Comme pour tous les ISRS, les effets indésirables suivants ont été rapportés :</p> <p><u>Troubles généraux</u> Réactions allergiques (tels que prurit, rash, urticaire, réaction anaphylactoïde, vascularite, maladie sérique, œdème de Quincke) (cf. voir rubriques 4.3 Contre-indications et 4.4 Mises en garde et précautions particulières d'emploi), tremblements, syndrome sérotoninergique, photosensibilité, et très rarement érythème polymorphe pouvant évoluer en syndrome de Stevens-Johnson ou en érythrodermie bulleuse avec épidermolyse (très rares cas de syndrome de Lyell).</p> <p><u>Appareil digestif</u> Troubles gastro-intestinaux (tels que diarrhée, nausées, vomissements, dyspepsie, dysphagie, dysgueusie), bouche sèche. Rares anomalies des fonctions hépatiques. Très rares cas d'hépatite idiosyncrasique.</p> <p><u>Système nerveux</u> Céphalées, troubles du sommeil (parasomnies-rêves anormaux, insomnie, somnolence...), sensations vertigineuses, anorexie, fatigue, euphorie, mouvements anormaux transitoires (tics, ataxie, tremblements, myoclonies), convulsions et rarement agitation psychomotrice/akathisie (voir rubrique 4.4). Très rares cas de syndromes sérotoninergiques.</p> <p><u>Troubles psychiatriques</u> 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 (voir rubrique 4.4) (ces symptômes pouvant être dus à la maladie elle-même).</p> <p><u>Appareil uro-génital</u> Rétention urinaire, pollakiurie. Troubles sexuels (éjaculation retardée ou anejaculation, anorgasmie), priapisme, galactorrhée.</p> <p><u>Troubles divers</u> Alopécie, bâillements, trouble de la vision (telles que vision trouble, mydriases), sudation excessive, vasodilatation, arthralgie, myalgie, hypotension orthostatique, ecchymoses.</p> <p>D'autres manifestations hémorragiques (tels que les hémorragies gynécologiques, les saignements gastro-intestinaux et autres saignements cutanéomuqueux) ont rarement été rapportés (cf. voir rubrique 4.4 Mises en garde et précautions particulières d'emploi- « Hémorragies »).</p> <p><u>Hyponatrémie</u> 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. Cette hyponatrémie est réversible à l'arrêt du traitement par la fluoxétine. Certains cas ont été possiblement dus au 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.</p>
---	--	--

Système respiratoire

Pharyngite, dyspnée. De rares atteintes pulmonaires (avec des lésions inflammatoires histologiques non spécifiques et/ou une fibrose) ont été rapportées. La dyspnée peut être le seul symptôme avant-coureur.

Des symptômes de sevrage ont été rapportés à l'arrêt des ISRS ; toutefois, il ne semble pas que cela soit lié à une dépendance. Les symptômes communément rapportés sont : sensation vertigineuse, paresthésies, anxiété, nausées, céphalées ; la majorité d'entre eux est modérée et limitée. La fluoxétine a rarement été associée à de tels symptômes. Les concentrations plasmatiques de la fluoxétine et de la norfluoxétine diminuant progressivement à l'arrêt du traitement, il n'est pas nécessaire de diminuer la posologie chez la plupart des patients.

Système respiratoire

Pharyngite, dyspnée. De rares atteintes pulmonaires (~~avec des lésions inflammatoires histologiques non spécifiques et/ou une fibrose~~ 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 d'un traitement par fluoxétine

~~Des symptômes de sevrage ont été rapportés à l'arrêt des ISRS ; toutefois, il ne semble pas que cela soit lié à une dépendance. L'arrêt du traitement par fluoxétine induit fréquemment des symptômes de sevrage. Les symptômes communément~~ Les réactions les plus fréquemment rapportées sont les suivantes: sensations vertigineuses, troubles sensoriels (incluant paresthésies), troubles du sommeil (incluant insomnies et rêves intenses), asthénie, agitation ou anxiété, nausées et/ou vomissements, tremblements et céphalées ; ~~la majorité d'entre eux est modérée et limitée. La fluoxétine a rarement été associée à de tels symptômes.~~ Généralement, ces symptômes sont d'intensité légère à modérée et sont spontanément résolutifs, bien qu'ils puissent être d'intensité sévère et/ou se prolonger chez certains patients (voir rubrique 4.4). Il est donc conseillé de diminuer progressivement les doses lorsque le traitement par PROZAC n'est plus nécessaire (voir rubriques 4.2 et 4.4). ~~Les concentrations plasmatiques de la fluoxétine et de la norfluoxétine diminuant progressivement à l'arrêt du traitement, il n'est pas nécessaire de diminuer la posologie chez la plupart des patients.~~

Enfants et adolescents (voir rubrique 4.4)

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 (voir rubrique 5.3).

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

[...]

<p>4.8 Effets indésirables « variation du 25/11/08 »</p>	<p><u>Troubles généraux</u> Réactions allergiques (tels que prurit, rash, urticaire, réaction anaphylactoïde, vascularite, maladie sérique, œdème de Quincke) (voir rubrique 4.3 et 4.4), tremblements, syndrome sérotoninergique, photosensibilité, très rares cas de syndrome de Lyell). [...] <u>Troubles psychiatriques</u> 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).</p>	<p><u>Troubles généraux</u> Réactions allergiques (tels que prurit, rash, urticaire, réaction anaphylactoïde, vascularite, maladie sérique, œdème de Quincke) (voir rubrique 4.3 et 4.4), tremblements frissons, syndrome sérotoninergique, photosensibilité, et très rarement érythème polymorphe pouvant évoluer en syndrome de Stevens-Johnson ou en érythrodermie bulleuse avec épidermolyse (rares-cas-de syndrome de Lyell). [...] <u>Troubles psychiatriques</u> 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 (voir rubrique 4.4) (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 la fluoxétine ou peu après son arrêt (voir rubrique 4.4).</p>																								
<p>4.8 Effets indésirables « variation du 09/07/10 »</p>	<p>[...] <u>Système respiratoire</u> 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.</p>	<p>[...] <u>Système respiratoire</u> 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. <u>Fractures osseuses</u> Des études épidémiologiques, réalisées principalement chez des patients âgés de 50 ans et plus, montrent un risque accru de fractures osseuses chez les patients recevant des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) ou des antidépresseurs tricycliques (TCAs). Le mécanisme conduisant à ce risque est inconnu.</p>																								
<p>4.8 Effets indésirables « variation du 23/09/11 et du 23/11/2011 »</p>	<p>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 : <u>Troubles généraux</u> Réactions allergiques (tels que prurit, rash, urticaire, réaction anaphylactoïde, vascularite, maladie sérique, œdème de Quincke) (voir rubriques 4.3 et 4.4), 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). <u>Appareil digestif</u> Troubles gastro-intestinaux (tels que diarrhée, nausées, vomissements, dyspepsie, dysphagie, dysgueusie), bouche sèche. Rares anomalies des fonctions hépatiques. Très rares cas d'hépatite idiosyncrasique. <u>Système nerveux</u> Céphalées, troubles du sommeil (rêves anormaux, insomnie, somnolence...), sensations vertigineuses, anorexie, fatigue, euphorie, mouvements anormaux transitoires (tics, ataxie, tremblements, myoclonies), convulsions et rarement agitation psychomotrice/akathisie (voir rubrique 4.4). Très rares cas de syndromes sérotoninergiques. <u>Troubles psychiatriques</u> Hallucinations, réaction maniaque, confusion, agitation, anxiété et symptômes associés</p>	<p>Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés chez les patients traités par fluoxétine ont été céphalées, nausées, insomnie, fatigue, diarrhée. Les effets indésirables peuvent diminuer en intensité et en fréquence lors de la poursuite du traitement et ne nécessitent généralement pas l'arrêt du traitement. Le tableau ci-dessous présente les effets indésirables observés dans les essais cliniques (n=9297) et issu de la notification spontanée. Certains de ces effets indésirables sont communs avec d'autres ISRS. Estimation de fréquence : Très fréquent (≥ 1/10), fréquent (≥ 1/100, < 1/10), peu fréquent (≥ 1/1000, < 1/100), rare (≥ 1/10 000, < 1/1000), très rare (< 1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque catégorie de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre de gravité décroissante.</p> <table border="1" data-bbox="1153 1129 2056 1348"> <thead> <tr> <th>Très fréquent</th> <th>Fréquent</th> <th>Peu fréquent</th> <th>Rare</th> <th>Très rare</th> <th>Fréquence indéterminée</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="6"><u>Affections hématologiques et du système lymphatique</u></td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>Thrombocyto pénie.</td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="6"><u>Affections du système immunitaire</u></td> </tr> </tbody> </table>	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare	Fréquence indéterminée	<u>Affections hématologiques et du système lymphatique</u>										Thrombocyto pénie.		<u>Affections du système immunitaire</u>					
Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare	Fréquence indéterminée																					
<u>Affections hématologiques et du système lymphatique</u>																										
				Thrombocyto pénie.																						
<u>Affections du système immunitaire</u>																										

(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 (voir rubrique 4.4) (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 la fluoxétine ou peu après son arrêt (voir rubrique 4.4).

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, mydriases), sudation excessive, vasodilatation, arthralgie, myalgie, hypotension orthostatique, ecchymoses.

D'autres manifestations hémorragiques (tels que les hémorragies gynécologiques, les saignements gastro-intestinaux et autres saignements cutanéomuqueux) ont rarement été rapportés (voir rubrique 4.4 « 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.

Fractures osseuses

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

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

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

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

Enfants et adolescents (voir rubrique 4.4)

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

			Réaction anaphylactique. Maladie sérique.		
Affections endocriniennes					
					Sécrétion inappropriée d'hormone anti-diurétique.
Troubles du métabolisme et de la nutrition					
	Baisse d'appétit ¹ .		Hyponatrémie.		
Affections psychiatriques					
Insomnie ² .	Anxiété. Nervosité. Impatiences. Tension. Baisse de la libido ⁴ . Troubles du sommeil. Rêves anormaux ³ .	Dépersonnalisation. Exaltation. Euphorie. Pensées anormales. Orgasmes anormaux ⁵ . Bruxisme.	Hypomanie. Manie. Hallucinations. Agitation. Attaques de panique.		Pensées et comportement suicidaires ¹⁴ . Confusion. Dysphémie.
Affections du système nerveux					
Céphalées.	Trouble de l'attention. Sensations vertigineuses. Dysgueusie. Léthargie. Somnolence ⁶ . Tremblements.	Hyperactivité psychomotrice. Dyskinésie. Ataxie. Trouble de l'équilibre. Myoclonie.	Convulsions. Akathisie. Dyskinésies bucco faciales.		Syndrome sérotoninergique.
Affections oculaires					
	Vision floue.	Mydriase.			
Affections de l'oreille et du labyrinthe					
					Acouphènes.
Affections cardiaques					
	Palpitations.				
Affections vasculaires					

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 en pédiatrie (voir rubrique 5.3).

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

	Bouffées vasomotrices ⁷ .	Hypotension.	Vascularite. Vasodilatation.		
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales					
	Bâillements.	Dyspnée.	Pharyngite.		Atteintes pulmonaires (processus inflammatoires de différents types histologiques et /ou une fibrose). Epistaxis.
Affections gastro-intestinales					
Diarrhées. Nausées.	Vomissements. Dyspepsie. Bouche sèche.	Dysphagie.	Douleur de l'œsophage.		Hémorragie gastro-intestinale.
Affections hépatobiliaires					
					Très rares hépatites idiosyncrasiques.
Affections de la peau et du tissu sous-cutané					
	Eruption cutanée ⁸ . Urticaire. Prurit. Hyperhidrose.	Alopécie. Tendance accrue aux ecchymoses. Sueurs froides.	Cedème de Quincke. Ecchymoses. Réaction de photosensibilité. Purpura.		Erythème polymorphe ¹³ .
Affections musculo-squelettiques, du tissu conjonctif et des os					
	Arthralgies.	Contractions musculaires.			Myalgies.
Affections du rein et des voies urinaires					
	Mictions fréquentes ⁹ .	Dysurie.	Rétention urinaire.		Trouble de la miction.
Affections des organes de reproduction et du sein					

		Saignements gynécologiques ¹¹ . Dysfonction érectile. Troubles de l'éjaculation ¹⁰ .	Troubles sexuels.	Galactorrhée.		Priapisme.
Troubles généraux et anomalies au site d'administration						
Fatigue ¹² .	Sensation de nervosité. Frissons.	Malaise. Sensation anormale. Sensation de froid. Sensation de chaud.				Hémorragie des muqueuses.
Investigations						
	Perte de poids.					Anomalie du bilan hépatique.
<p>¹ Inclut anorexie</p> <p>² Inclut réveil matinal précoce, insomnie d'endormissement et réveils nocturnes</p> <p>³ Inclut cauchemars</p> <p>⁴ Inclut perte de libido</p> <p>⁵ Inclut anorgasmie</p> <p>⁶ Inclut hypersomnie, sédation</p> <p>⁷ Inclut bouffées de chaleur</p> <p>⁸ Inclut érythème, rash exfoliant, éruption sudorale, rash, éruption érythémateuse, folliculaire, généralisé, éruption maculaire, éruption maculo-papuleuse, éruption morbilliforme, éruption papuleuse, éruption prurigineuse, éruption vésiculeuse, éruption érythémateuse ombilicale</p> <p>⁹ Inclut pollakiurie</p> <p>¹⁰ Inclut anéjaculation, trouble de l'éjaculation, éjaculation précoce, éjaculation retardée, éjaculation rétrograde</p> <p>¹¹ Inclut hémorragie du col de l'utérus, dysfonctionnement utérin, saignements utérins, hémorragie génitale, ménométrorragie, ménorragie, métrorragie, polyménorrhée, hémorragie postménopausique, hémorragie utérine, hémorragie vaginale</p> <p>¹² Inclut asthénie</p> <p>¹³ Peut évoluer en syndrome de Stevens-Johnson ou en érythrodermie bulleuse avec épidermolyse (syndrome de Lyell)</p> <p>¹⁴ Ces symptômes peuvent être dus à une maladie sous-jacente.</p> <p>Comme pour tous les ISRS, les effets indésirables suivants ont été rapportés :</p> <p>Troubles généraux</p> <p>Réactions allergiques (tels que prurit, rash, urticaire, réaction anaphylactoïde, vascularite, maladie sérique, œdème de Quincke) (voir rubriques 4.3 et 4.4), 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).</p> <p>Appareil digestif</p> <p>Troubles gastro-intestinaux (tels que diarrhée, nausées, vomissements, dyspepsie, dysphagie, dysgueusie), bouche sèche. Rares anomalies des fonctions hépatiques. Très rares cas d'hépatite</p>						

		<p>idiosyncrasique.</p> <p>Système nerveux Céphalées, troubles du sommeil (rêves anormaux, insomnie, somnolence...), sensations vertigineuses, anorexie, fatigue, euphorie, mouvements anormaux transitoires (tics, ataxie, tremblements, myoclonies), convulsions et rarement agitation psychomotrice/akathisie (voir rubrique 4.4). Très rares cas de syndromes sérotoninergiques.</p> <p>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 (voir rubrique 4.4) (ces symptômes pouvant être dus à la maladie elle-même).</p> <p>Des cas d'idées et de comportements suicidaires ont été rapportés durant le traitement par la fluoxétine ou peu après son arrêt (voir rubrique 4.4).</p> <p>Appareil uro-génital Rétention urinaire, pollakiurie. Troubles sexuels (éjaculation retardée ou anejaculation, anorgasme), priapisme, galactorrhée.</p> <p>Troubles divers Alopécie, bâillements, trouble de la vision (telles que vision trouble, mydriases), sudation excessive, vasodilatation, arthralgie, myalgie, hypotension orthostatique, ecchymoses. D'autres manifestations hémorragiques (tels que les hémorragies gynécologiques, les saignements gastro-intestinaux et autres saignements cutanéomuqueux) ont rarement été rapportés (voir rubrique 4.4 « Hémorragies »).</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>Fractures osseuses Des études épidémiologiques, réalisées principalement chez des patients âgés de 50 ans et plus, montrent un risque accru de fractures osseuses chez les patients recevant des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) ou des antidépresseurs tricycliques (TCAs). Le mécanisme conduisant à ce risque est inconnu.</p> <p>Symptômes de sevrage observés à l'arrêt d'un traitement par fluoxétine L'arrêt du traitement par fluoxétine induit fréquemment des symptômes de sevrage. Les réactions les plus fréquemment rapportées sont les suivantes : sensations vertigineuses, troubles sensoriels (incluant paresthésies), troubles du sommeil (incluant insomnies et rêves intenses), asthénie, agitation ou anxiété, nausées et/ou vomissements, tremblements et céphalées. Généralement, ces symptômes sont d'intensité légère à modérée et sont spontanément résolutifs, bien qu'ils puissent être d'intensité sévère et/ou se prolonger chez certains patients (voir rubrique 4.4). Il est donc conseillé de diminuer progressivement les doses lorsque le traitement par PROZAC n'est plus nécessaire (voir rubriques 4.2 et 4.4).</p> <p>Enfants et adolescents (voir rubrique 4.4) Des effets indésirables supplémentaires ont été observés spécifiquement dans cette population et sont décrits ci-dessous. Des comportements de type suicidaire (tentatives de suicide et idées suicidaires) et de type hostile ont</p>
--	--	--

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.

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

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

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

La sécurité d'emploi de la fluoxétine en traitement chronique dans cette population n'a pas été évaluée au-delà de 19 semaines de traitement.

4.8. Effets indésirables
« variation du 16/01/12 »

[...]
Au sein de chaque catégorie de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre de gravité décroissante.

Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare	Fréquence indéterminée
Affections hématologiques et du système lymphatique					
				Thrombocytopénie.	
Affections du système immunitaire					
			Réaction anaphylactique. Maladie sérique.		
Affections endocriniennes					
					Sécrétion inappropriée d'hormone anti-diurétique.

[...]
Au sein de chaque catégorie de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre de gravité décroissante.

Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare	Fréquence indéterminée
Affections hématologiques et du système lymphatique					
				Thrombocytopénie.	
Affections du système immunitaire					
			Réaction anaphylactique. Maladie sérique.		
Affections endocriniennes					
					Sécrétion inappropriée d'hormone anti-diurétique.
Troubles du métabolisme et de la nutrition					

Troubles du métabolisme et de la nutrition					
	Baisse d'appétit ¹ .		Hyponatrémie.		
Affections psychiatriques					
Insomnie ² .	Anxiété. Nervosité. Impatiences. Tension. Baisse de la libido ⁴ . Troubles du sommeil. Rêves anormaux ³ .	Dépersonnalisation. Exaltation. Euphorie. Pensées anormales. Orgasmes anormaux ⁵ . Bruxisme.	Hypomanie. Manie. Hallucinations. Agitation. Attaques de panique.		Pensées et comportement suicidaires ¹⁴ . Confusion. Dysphémie.
Affections du système nerveux					
Céphalées.	Trouble de l'attention. Sensations vertigineuses. Dysgueusie. Léthargie. Somnolence ⁶ . Tremblements.	Hyperactivité psychomotrice. Dyskinésie. Ataxie. Trouble de l'équilibre. Myoclonie.	Convulsions. Akathisie. Dyskinésies bucco faciales.		Syndrome sérotoninergique. Troubles de la mémoire.
Affections oculaires					
	Vision floue.	Mydriase.			
Affections de l'oreille et du labyrinthe					
					Acouphènes.
Affections cardiaques					
	Palpitations.				
Affections vasculaires					
	Baisse d'appétit ¹ .		Hyponatrémie.		
Affections psychiatriques					
Insomnie ² .	Anxiété. Nervosité. Impatiences. Tension. Baisse de la libido ⁴ . Troubles du sommeil. Rêves anormaux ³ .	Dépersonnalisation. Exaltation. Euphorie. Pensées anormales. Orgasmes anormaux ⁵ . Bruxisme.	Hypomanie. Manie. Hallucinations. Agitation. Attaques de panique.		Pensées et comportement suicidaires ¹⁴ . Confusion. Dysphémie.
Affections du système nerveux					
Céphalées.	Trouble de l'attention. Sensations vertigineuses. Dysgueusie. Léthargie. Somnolence ⁶ . Tremblements.	Hyperactivité psychomotrice. Dyskinésie. Ataxie. Trouble de l'équilibre. Myoclonie.	Convulsions. Akathisie. Dyskinésies bucco faciales.		Syndrome sérotoninergique. Troubles de la mémoire.
Affections oculaires					
	Vision floue.	Mydriase.			
Affections de l'oreille et du labyrinthe					
					Acouphènes.
Affections cardiaques					
	Palpitations.				
Affections vasculaires					

	Bouffées vasomotrices ⁷ .	Hypotension.	Vascularite . Vasodilatation.		
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales					
	Bâillements.	Dyspnée.	Pharyngite.		Atteintes pulmonaires (processus inflammatoires de différents types histologiques et /ou une fibrose).. Epistaxis. .
Affections gastro-intestinales					
Diarrhées. Nausées.	Vomissements. Dyspepsie. Bouche sèche.	Dysphagie.	Douleur de l'œsophage.		Hémorragie gastro-intestinale.
Affections hépatobiliaires					
					Très rares hépatites idiosyncrasiques.
Affections de la peau et du tissu sous-cutané					
	Eruption cutanée ⁸ . Urticaire. Prurit. Hyperhidrose.	Alopécie. Tendance accrue aux ecchymoses. Sueurs froides.	Œdème de Quincke. Ecchymoses. Réaction de photosensibilisation. Purpura.		Erythème polymorphe ¹³ .
Affections musculo-squelettiques, du tissu conjonctif et des os					
	Arthralgies.	Contractions musculaires.			Myalgies.
Affections du rein et des voies urinaires					

	Eruption cutanée ⁸ . Urticaire. Prurit. Hyperhidrose.	Alopécie. Tendance accrue aux ecchymoses. Sueurs froides.	Cœdème de Quincke. Ecchymoses. Réaction de photosensibilité. Purpura.		Erythème polymorphe ¹³ .
Affections musculo-squelettiques, du tissu conjonctif et des os					
	Arthralgies.	Contractions musculaires.			Myalgies.
Affections du rein et des voies urinaires					
	Mictions fréquentes ⁹ .	Dysurie.	Rétention urinaire.		Trouble de la miction.
Affections des organes de reproduction et du sein					
	Saignements gynécologiques ¹¹ . Dysfonction érectile. Troubles de l'éjaculation ¹⁰ .	Troubles sexuels.	Galactorrhée.		Priapisme.
Troubles généraux et anomalies au site d'administration					
Fatigue ¹² .	Sensation de nervosité. Frissons.	Malaise. Sensation anormale. Sensation de froid. Sensation de chaud.			Hémorragie des muqueuses.
Investigations					
	Perte de poids.				Anomalie du bilan hépatique.

[...]

Enfants et adolescents (voir rubrique 4.4)

Des effets indésirables supplémentaires ont été observés spécifiquement dans cette

	Mictions fréquentes ⁹ .	Dysurie.	Rétention urinaire.		Trouble de la miction.
Affections des organes de reproduction et du sein					
	Saignements gynécologiques ¹¹ . Dysfonction érectile. Troubles de l'éjaculation ¹⁰ .	Troubles sexuels.	Galactorrhée.		Priapisme.
Troubles généraux et anomalies au site d'administration					
Fatigue ¹² .	Sensation de nervosité. Frissons.	Malaise. Sensation anormale. Sensation de froid. Sensation de chaud.			Hémorragie des muqueuses.
Investigations					
	Perte de poids.				Anomalie du bilan hépatique.

[...]

Enfants et adolescents (voir rubriques 4.4 et 5.1)

Des effets indésirables supplémentaires ont été observés spécifiquement dans cette population et sont décrits ci-dessous.

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.

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 (voir également rubrique 5.1).

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

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

	<p>population et sont décrits ci-dessous.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>Dans les essais cliniques en pédiatrie, des épistaxis ont été fréquemment rapportés, et le traitement par la fluoxétine a été associé à une diminution des concentrations de phosphatases alcalines.</p> <p>Des cas isolés d'effets indésirables suggérant des retards de maturation sexuelle ou une dysfonction sexuelle ont été rapportés lors de l'utilisation clinique en pédiatrie (voir rubrique 5.3). La sécurité d'emploi de la fluoxétine en traitement chronique dans cette population n'a pas été évaluée au-delà de 19 semaines de traitement.</p>	<p>sécurité d'emploi de la fluoxétine en traitement chronique dans cette population n'a pas été évaluée au-delà de 19 semaines de traitement.</p>																																																
<p>4.8 Effets indésirables « variation du 20/03/12 »</p>	<p>[...]</p> <p>⁹ Inclut pollakiurie</p> <p>¹⁰ Inclut anéjaculation, trouble de l'éjaculation, éjaculation précoce, éjaculation retardée, éjaculation rétrograde</p> <p>¹¹ Inclut hémorragie du col de l'utérus, dysfonctionnement utérin, saignements utérins, hémorragie génitale, ménométrorragie, ménorragie, métrorragie, polyménorrhée, hémorragie postménopausique, hémorragie utérine, hémorragie vaginale</p> <p>¹² Inclut asthénie</p> <p>¹³ Peut évoluer en syndrome de Stevens-Johnson ou en érythrodermie bulleuse avec épidermolyse (syndrome de Lyell)</p> <p>¹⁴ Ces symptômes peuvent être dus à une maladie sous-jacente.</p>	<p>[...]</p> <p>⁹ Inclut pollakiurie</p> <p>¹⁰ Inclut anéjaculation, trouble de l'éjaculation, éjaculation précoce, éjaculation retardée, éjaculation rétrograde</p> <p>¹¹ Inclut hémorragie du col de l'utérus, dysfonctionnement utérin, saignements utérins, hémorragie génitale, ménométrorragie, ménorragie, métrorragie, polyménorrhée, hémorragie postménopausique, hémorragie utérine, hémorragie vaginale</p> <p>¹² Inclut asthénie</p> <p>¹³ Peut évoluer en syndrome de Stevens-Johnson ou en érythrodermie bulleuse avec épidermolyse (syndrome de Lyell)</p> <p>¹⁴ Ces symptômes peuvent être dus à une maladie sous-jacente.</p> <p>¹⁵ <u>Inclut le plus fréquemment saignements gingivaux, hématomèse, hématochésie, rectorragie, diarrhée hémorragique, méléna et ulcère gastro-hémorragique.</u></p>																																																
<p>4.8 Effets indésirables « variation du 07/02/13 »</p>	<p>[...]</p> <table border="1" data-bbox="300 1145 1124 1377"> <thead> <tr> <th>Très fréquent</th> <th>Fréquent</th> <th>Peu fréquent</th> <th>Rare</th> <th>Très rare</th> <th>Fréquence indéterminée</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="6">Affections hématologiques et du système lymphatique</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>Thrombocytopénie.</td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="6">Affections du système immunitaire</td> </tr> </tbody> </table>	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare	Fréquence indéterminée	Affections hématologiques et du système lymphatique										Thrombocytopénie.		Affections du système immunitaire						<p>[...]</p> <table border="1" data-bbox="1151 1145 2143 1377"> <thead> <tr> <th>Très fréquent</th> <th>Fréquent</th> <th>Peu fréquent</th> <th>Rare</th> <th>Très rare</th> <th>Fréquence indéterminée</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="6">Affections hématologiques et du système lymphatique</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>Thrombocytopénie.</td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="6">Affections du système immunitaire</td> </tr> </tbody> </table>	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare	Fréquence indéterminée	Affections hématologiques et du système lymphatique										Thrombocytopénie.		Affections du système immunitaire					
Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare	Fréquence indéterminée																																													
Affections hématologiques et du système lymphatique																																																		
				Thrombocytopénie.																																														
Affections du système immunitaire																																																		
Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare	Fréquence indéterminée																																													
Affections hématologiques et du système lymphatique																																																		
				Thrombocytopénie.																																														
Affections du système immunitaire																																																		

				Réaction anaphylactique. Maladie sérique.					Réaction anaphylactique. Maladie sérique.		
Affections endocriniennes						Affections endocriniennes					
					Sécrétion inappropriée d'hormone anti-diurétique.						Sécrétion inappropriée d'hormone anti-diurétique.
Troubles du métabolisme et de la nutrition						Troubles du métabolisme et de la nutrition					
	Baisse d'appétit ¹ .			Hyponatrémie.			Baisse d'appétit ¹ .		Hyponatrémie.		
Affections psychiatriques						Affections psychiatriques					
Insomnie ² .	Anxiété. Nervosité. Impatiences. Tension. Baisse de la libido ⁴ . Troubles du sommeil. Rêves anormaux ³ .	Dépersonnalisation. Exaltation. Euphorie. Pensées anormales. Orgasmes anormaux ⁵ . Bruxisme.	Hypomanie. Manie. Hallucinations. Agitation. Attaques de panique.		Pensées et comportement suicidaires ¹⁴ . Confusion. Dysphémie.	Insomnie ² .	Anxiété. Nervosité. Impatiences. Tension. Baisse de la libido ⁴ . Troubles du sommeil. Rêves anormaux ³ .	Dépersonnalisation. Exaltation. Euphorie. Pensées anormales. Orgasmes anormaux ⁵ . Bruxisme.	Hypomanie. Manie. Hallucinations. Agitation. Attaques de panique.		Pensées et comportement suicidaires ¹⁴ . Confusion. Dysphémie.
Affections du système nerveux						Affections du système nerveux					
Céphalées.	Trouble de l'attention. Sensations vertigineuses. Dysgueusie. Léthargie. Somnolence ⁶ . Tremblements.	Hyperactivité psychomotrice. Dyskinésie. Ataxie. Trouble de l'équilibre. Myoclonie.	Convulsions. Akathisie. Dyskinésies bucco faciales.		Syndrome sérotoninergique. Troubles de la mémoire.	Céphalées.	Trouble de l'attention. Sensations vertigineuses. Dysgueusie. Léthargie. Somnolence ⁶ . Tremblements.	Hyperactivité psychomotrice. Dyskinésie. Ataxie. Trouble de l'équilibre. Myoclonie.	Convulsions. Akathisie. Dyskinésies bucco faciales.		Syndrome sérotoninergique. Troubles de la mémoire.
Affections oculaires						Affections oculaires					
							Vision floue.	Mydriase.			
Affections oculaires						Affections de l'oreille et du labyrinthe					

	Vision floue.	Mydriase.								Acouphènes.	
Affections de l'oreille et du labyrinthe						Affections cardiaques					
					Acouphènes.		Palpitations.			Arythmie ventriculaire incluant des torsades de pointe. Intervalle QT prolongé à l'ECG.	
Affections cardiaques						Affections vasculaires					
	Palpitations.						Bouffées vasomotrices ⁷ .	Hypotension.	Vascularite. Vasodilatation.		
Affections vasculaires						Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales					
	Bouffées vasomotrices ⁷ .	Hypotension.	Vascularite. Vasodilatation.				Bâillements.	Dyspnée.	Pharyngite.	Atteintes pulmonaires (processus inflammatoires de différents types histologiques et /ou une fibrose). Epistaxis.	
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales						Affections gastro-intestinales					
	Bâillements.	Dyspnée.	Pharyngite.		Atteintes pulmonaires (processus inflammatoires de différents types histologiques et /ou une fibrose). Epistaxis.		Bâillements.	Dyspnée.	Pharyngite.	Atteintes pulmonaires (processus inflammatoires de différents types histologiques et /ou une fibrose). Epistaxis.	
Affections gastro-intestinales						Affections hépatobiliaires					
Diarrhées.	Vomissements.	Dysphagie.	Douleur de l'œsophage.		Hémorragie gastro-intestinale ¹⁵ .					Très rares hépatites idiosyncrasiques.	
Nausées.	Dyspepsie.										
	Bouche sèche.										
Affections hépatobiliaires						Affections de la peau et du tissu sous-cutané					
					Très rares hépatites idiosyncrasiques.		Eruption cutanée ⁸ .	Alopécie.	Œdème de Quincke.	Erythème polymorphe ¹³ .	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané						Affections musculo-squelettiques, du tissu conjonctif et des os					
							Urticaire.	Tendance accrue aux ecchymoses.	Ecchymoses.		
							Prurit.	Sueurs froides.	Réaction de photosensibilité.		
							Hyperhidrose.		Purpura.		

	Eruption cutanée ⁸ . Urticaire. Prurit. Hyperhidrose.	Alopécie. Tendance accrue aux ecchymoses. Sueurs froides.	Cœdème de Quincke. Ecchymoses. Réaction de photosensibilisation. Purpura.		Erythème polymorphe ¹³ .		Arthralgies.	Contractions musculaires.			Myalgies.
Affections musculo-squelettiques, du tissu conjonctif et des os						Affections du rein et des voies urinaires					
	Arthralgies.	Contractions musculaires.			Myalgies.		Mictions fréquentes ⁹ .	Dysurie.	Rétention urinaire.		Trouble de la miction.
Affections des organes de reproduction et du sein						Affections des organes de reproduction et du sein					
	Saignements gynécologiques ¹ . Dysfonction érectile. Troubles de l'éjaculation ¹⁰ .	Troubles sexuels.	Galactorrhée.		Priapisme.						
Affections des organes de reproduction et du sein						Troubles généraux et anomalies au site d'administration					
	Saignements gynécologiques ¹¹ . Dysfonction érectile. Troubles de l'éjaculation ¹⁰ .	Troubles sexuels.	Galactorrhée.		Priapisme.	Fatigue ¹² .	Sensation de nervosité. Frissons.	Malaise. Sensation anormale. Sensation de froid. Sensation de chaud.			Hémorragie des muqueuses.
Troubles généraux et anomalies au site d'administration						Investigations					
							Perte de poids.				Anomalie du bilan hépatique.
	Fatigue ¹² .	Sensation de nervosité. Frissons.	Malaise. Sensation anormale. Sensation de froid. Sensation de chaud.		Hémorragie des muqueuses.	¹ Inclut anorexie ² Inclut réveil matinal précoce, insomnie d'endormissement et réveils nocturnes ³ Inclut cauchemars ⁴ Inclut perte de libido ⁵ Inclut anorgasmie ⁶ Inclut hypersomnie, sédation ⁷ Inclut bouffées de chaleur ⁸ Inclut érythème, rash exfoliant, éruption sudorale, rash, éruption érythémateuse, éruption folliculaire, éruption généralisée, éruption maculaire, éruption maculo-papuleuse, éruption morbilliforme, éruption papuleuse, éruption prurigineuse, éruption vésiculeuse, éruption érythémateuse ombilicale [...]					
Investigations											
	Perte de poids.				Anomalie du bilan hépatique.						
¹ Inclut anorexie ² Inclut réveil matinal précoce, insomnie d'endormissement et réveils nocturnes ³ Inclut cauchemars ⁴ Inclut perte de libido ⁵ Inclut anorgasmie ⁶ Inclut hypersomnie, sédation ⁷ Inclut bouffées de chaleur ⁸ Inclut érythème, rash exfoliant, éruption sudorale, rash, éruption érythémateuse, folliculaire, généralisée, éruption maculaire, éruption maculo-papuleuse, éruption											

	<p>morbilliforme, éruption papuleuse, éruption prurigineuse, éruption vésiculeuse, éruption érythémateuse ombilicale [...]</p>	
<p>4.9. Surdosage « variation du 07/02/13 »</p>	<p>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, 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. [...]</p>	<p>Les cas de surdosage à la fluoxétine seule sont habituellement d'évolution peu sévère. Les symptômes retrouvés sont : nausées, vomissements, convulsions, troubles cardiovasculaires allant des arythmies asymptomatiques (incluant des troubles du rythme nodal et arythmies ventriculaires) ou des modifications de l'ECG indiquant un allongement de l'intervalle QTc, à l'arrêt cardiaque (incluant de très rares cas de torsades de pointe), atteinte pulmonaire et troubles du système nerveux central pouvant aller de l'agitation jusqu'au coma. Les cas de décès attribués au surdosage par la fluoxétine seule ont été extrêmement rares. 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. [...]</p>
<p>5.1 Propriétés pharmacodynamiques « variation du 06/12/07 »</p>	<p>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 α_1- , α_2- et β-adrénergiques, dopaminergiques, histaminergiques₁ (H₁), muscariniques et les récepteurs de l'acide gamma-aminobutyrique (GABA).</p> <p><u>Episode Dépressif majeur</u> 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.</p> <p><u>Trouble Obsessionnel Compulsif</u> 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.</p> <p><u>Boulimie</u> 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.</p>	<p>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 α_1- , α_2- et β-adrénergiques, dopaminergiques, histaminergiques₁ (H₁), muscariniques et les récepteurs de l'acide gamma-aminobutyrique (GABA).</p> <p><u>Episode Dépressif majeur</u> 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.</p> <p><u>Relation effet-dose</u> 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.</p> <p><u>Trouble Obsessionnel Compulsif</u> 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.</p> <p><u>Boulimie</u> 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</p>

	<p>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.</p>	<p>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.</p> <p>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.</p> <p><u>Episodes dépressifs majeurs (enfants et adolescents)</u> 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, PROZAC 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.</p> <p>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.</p>
<p>5.1. Propriétés pharmacodynamiques « variation du 16/01/12 »</p>	<p><u>Episodes dépressifs majeurs (enfants et adolescents)</u> [...]</p> <p>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.</p>	<p><u>Episodes dépressifs majeurs (enfants et adolescents)</u> [...]</p> <p>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.</p> <p><u>Effets sur la croissance (enfants et adolescents), voir rubriques 4.4 et 4.8 :</u> Dans une étude clinique de 19 semaines, les patients pédiatriques traités par la fluoxétine ont moins grandi (en moyenne, -1,1 cm en taille ; p = 0,004) et ont pris moins de poids (en moyenne -1,1 kg en poids ; p=0,008) versus le groupe placebo.</p>

		<p>Dans une étude observationnelle rétrospective avec groupe témoin apparié, d'une durée moyenne d'exposition à la fluoxétine de 1,8 années, les patients pédiatriques traités par la fluoxétine n'ont présenté aucune différence en termes de croissance ajustée par rapport à la croissance attendue en taille du groupe témoin apparié non traité (0,0 cm, p=0,9673).</p>
<p>5.2 Propriétés pharmacocinétiques « variation du 06/12/07 »</p>	<p>[...]</p> <p><u>Population à risque</u> <u>Sujet âgé</u> Les paramètres pharmacocinétiques ne sont pas modifiés chez le sujet âgé en bonne santé comparativement au sujet jeune.</p> <p><u>Insuffisant hépatique</u> 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.</p> <p><u>Insuffisants rénaux</u> 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.</p>	<p>[...]</p> <p><u>Population à risque</u> <u>Sujet âgé</u> Les paramètres pharmacocinétiques ne sont pas modifiés chez le sujet âgé en bonne santé comparativement au sujet jeune.</p> <p><u>Enfant et adolescent</u> La concentration moyenne en fluoxétine est approximativement deux fois plus élevée chez les enfants que chez les adolescents, celle de la norfluoxétine est 1,5 fois plus élevée chez les enfants que chez les adolescents. Les concentrations plasmatiques à l'équilibre varient avec le poids corporel de l'enfant et sont plus élevées chez les enfants de faible poids (voir rubrique 4.2). Comme chez les adultes, la fluoxétine et la norfluoxétine s'accumulent largement après prise orale répétée ; les concentrations à l'équilibre ont été atteintes en 3 à 4 semaines de traitement quotidien.</p> <p><u>Insuffisant hépatique</u> 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.</p> <p><u>Insuffisants rénaux</u> <u>Insuffisant rénal</u> 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.</p>
<p>5.3 Données de sécurité préclinique « variation du 06/12/07 »</p>	<p>Au cours des tests <i>in vitro</i> ou chez l'animal, aucun effet cancérogène, mutagène ou d'altération de la reproduction n'a été mis en évidence.</p>	<p>Au cours des tests <i>in vitro</i> ou chez l'animal, aucun effet cancérogène, ou mutagène ou d'altération de la reproduction n'a été mis en évidence.</p> <p>Dans une étude de toxicologie chez l'animal 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 irréversible, 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 portée de ces données pour l'homme est inconnue. Des rats recevant une dose de 30 mg/kg ont de plus présenté des longueurs de fémur inférieures à celles observées dans le groupe contrôle, une dégénérescence, une nécrose et une régénération des muscles squelettiques.</p> <p>A la dose de 10 mg/kg/jour chez l'animal, les taux plasmatiques obtenus ont été approximativement, pour la fluoxétine, de 0,8 à 8,8 fois supérieurs et, pour la norfluoxétine, de 3,6 à 23,2 fois supérieurs à ceux habituellement observés chez des patients en pédiatrie.</p>

		<p>A la dose de 3 mg/kg/jour, les taux plasmatiques obtenus chez l'animal ont été approximativement, pour la fluoxétine, de 0,04 à 0,5 fois supérieurs et, pour la norfluoxétine, de 0,3 à 2,1 fois supérieurs à ceux habituellement observés chez des patients en pédiatrie.</p> <p>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.</p> <p>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.</p>
<p>5.3. Données de sécurité préclinique « variation du 18/03/13 »</p>	<p>Au cours des tests <i>in vitro</i> ou chez l'animal, aucun effet cancérogène ou mutagène n'a été mis en évidence.</p> <p>Dans une étude de toxicologie chez l'animal 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 irréversible, une vacuolisation de l'épithélium épididymaire, une immaturité et une inactivité de l'appareil femelle reproducteur ainsi qu'à une diminution de la fertilité. Des retards de maturation sexuelle sont apparus chez les mâles (10 et 30 mg/kg/jour) et les femelles (30 mg/kg/jour). La portée de ces données pour l'homme est inconnue. Des rats recevant une dose de 30 mg/kg ont de plus présenté des longueurs de fémur inférieures à celles observées dans le groupe contrôle, une dégénérescence, une nécrose et une régénération des muscles squelettiques. [...]</p>	<p>Au cours des tests <i>in vitro</i> ou chez l'animal, aucun effet cancérogène ou mutagène n'a été mis en évidence.</p> <p><u><i>Etudes chez l'animal adulte</i></u></p> <p><u>Dans une étude de reproduction chez le rat sur 2 générations, la fluoxétine n'a pas entraîné d'effets indésirables sur l'accouplement ou la fertilité des rats, n'a pas été tératogène, et n'a pas affecté la croissance, le développement, ou les paramètres de reproduction de la descendance.</u></p> <p><u>Les doses administrées étaient approximativement équivalentes à 1,5 ; 3,9 ; et 9,7 mg de fluoxétine/kg de poids corporel.</u></p> <p><u>Il a été observé une diminution du poids des testicules et une hypospermatogénèse chez des souris mâles recevant quotidiennement pendant 3 mois de la fluoxétine à une dose approximativement équivalente à 31 mg/kg. Cependant, cette dose dépassait la dose maximale tolérée (DMT) dans la mesure où des signes significatifs de toxicité ont été observés.</u></p> <p><u><i>Etudes chez l'animal juvénile</i></u></p> <p>Dans une étude de toxicologie chez l'animal 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 irréversible, une vacuolisation de l'épithélium épididymaire, une immaturité et une inactivité de l'appareil femelle reproducteur ainsi qu'à une diminution de la fertilité. Des retards de maturation sexuelle sont apparus chez les mâles (10 et 30 mg/kg/jour) et les femelles (30 mg/kg/jour). La portée de ces données pour l'homme est inconnue. Des rats recevant une dose de 30 mg/kg ont de plus présenté des longueurs de fémur inférieures à celles observées dans le groupe contrôle, une dégénérescence, une nécrose et une régénération des muscles squelettiques. [...]</p>