

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr Dom-FLUVOXAMINE

Comprimés de maléate de fluvoxamine, BP

50 mg et 100 mg

Antidépresseur/Agent anti-obsessionnel

DOMINION PHARMACAL
6111 Avenue Royalmount, Bureau 100
Montréal, Québec
H4P 2T4

Date de révision :
07 octobre 2016

Numéro de contrôle de la présentation : 198564

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT.....	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE.....	3
CONTRE-INDICATIONS.....	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....	5
EFFETS INDÉSIRABLES.....	13
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.....	20
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	26
SURDOSAGE.....	29
MODE D’ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	30
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ.....	32
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.....	32
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	34
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....	34
ESSAIS CLINIQUES.....	35
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE.....	36
TOXICOLOGIE.....	38
RÉFÉRENCES.....	47
PARTIEIII: RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR.....	51

Pr Dom-FLUVOXAMINE

Comprimés de maléate de fluvoxamine, BP

50 mg et 100 mg

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et concentration	Ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimé pelliculé avec une ligne sécable à 50 mg et 100 mg	Amidon de maïs, amidon prégélifié, dioxyde de titane, fumarate de stéarate sodique, hydroxypropylméthylcellulose, mannitol, polyéthylène glycol, silice colloïdale anhydre et talc.

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

Dom-FLUVOXAMINE est indiqué aux fins suivantes :

- **Dépression :**

Dom-FLUVOXAMINE (maléate de fluvoxamine) peut être indiqué pour le soulagement symptomatique de la dépression chez les adultes.

On n'a pas systématiquement évalué l'efficacité du maléate de fluvoxamine en traitement prolongé (soit pendant plus de 5 ou 6 semaines) dans le cadre d'études contrôlées. Le médecin qui choisit d'utiliser le Dom-FLUVOXAMINE pour des périodes prolongées devrait donc réévaluer périodiquement l'utilité du médicament à long terme pour chaque patient traité.

- **Trouble obsessionnel compulsif :**

On a montré que le maléate de fluvoxamine diminue les symptômes du trouble obsessionnel compulsif (TOC) de façon significative chez les adultes. Les obsessions ou compulsions doivent être importunes, très perturbatrices, doivent prendre du temps ou fortement entraver la vie sociale ou professionnelle de la personne qui en est atteinte.

On a étudié l'efficacité du maléate de fluvoxamine au cours d'études cliniques à double insu contrôlées par placebo chez des patients atteints de trouble obsessionnel compulsif

en clinique externe. On n'a pas fait l'évaluation systématique de l'utilité du maléate de fluvoxamine en emploi prolongé (pour plus de 10 semaines) au cours d'études contrôlées. Le médecin qui choisit d'utiliser Dom-FLUVOXAMINE pour des périodes prolongées devrait donc réévaluer périodiquement l'utilité du médicament à long terme pour chaque patient traité.

Gériatrie (> 65 ans) :

En raison de l'expérience clinique limitée chez les patients âgés, on recommande la prudence lors de l'administration de Dom-FLUVOXAMINE chez ces patients.

Pédiatrie (< 18 ans) :

Dom-FLUVOXAMINE n'est pas indiqué chez les patients âgés de moins de 18 ans (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, LIEN POTENTIEL AVEC LA SURVENUE DE CHANGEMENTS COMPORTEMENTAUX ET ÉMOTIFS, Y COMPRIS L'AUTOMUTILATION).

CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à ce médicament ou à l'un des composants du produit ou du contenant. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, voir la section Formes posologiques, Composition et Conditionnement.
- Administration de Dom-FLUVOXAMINE en concomitance avec des inhibiteurs de la monoamine-oxydase (IMAO), y compris le bleu de méthylène (colorant intraveineux) et le linézolide (un antibiotique qui est un IMAO réversible non sélectif).

On a signalé des réactions graves, dont certaines ont été fatales, notamment d'hyperthermie, de rigidité, de myoclonie, d'instabilité du système nerveux autonome pouvant s'accompagner de fluctuations rapides des signes vitaux, d'altérations de l'état mental pouvant se manifester par de l'agitation extrême évoluant vers le délire et le coma, chez des patients ayant reçu des inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS) en association avec un IMAO. Ces réactions ont aussi été signalées chez des patients qui venaient d'interrompre récemment leur traitement par un ISRS et d'amorcer un traitement par un IMAO. Certains cas ont présenté des caractéristiques rappelant le syndrome sérotoninergique ou le syndrome malin des neuroleptiques.

On doit attendre au moins deux semaines après l'arrêt d'un traitement par IMAO avant d'entreprendre un traitement avec le Dom-FLUVOXAMINE. On doit attendre deux semaines après l'arrêt d'un traitement avec le Dom-FLUVOXAMINE avant d'amorcer un traitement par un IMAO (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système nerveux, Syndrome sérotoninergique/syndrome malin des neuroleptiques et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

- L'administration de thioridazine, de mésoridazine, de pimozide, de terféndine, d'astémizole

ou de cisapride en concomitance avec le Dom-FLUVOXAMINE est contre-indiquée. Chacun de ces médicaments administré seul provoque un allongement de l'intervalle QTc associé à des arythmies ventriculaires graves, comme les arythmies de type torsades de pointes, et à la mort subite.

Il a été montré que le maléate de fluvoxamine faisait augmenter les concentrations plasmatiques de la thioridazine, de la mésoridazine et du pimozide (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

Les concentrations plasmatiques de la terféndine, de l'astémizole et du cisapride peuvent également augmenter lorsque ces derniers sont administrés en même temps que Dom-FLUVOXAMINE (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

- Administration de tizanidine en concomitance avec le Dom-FLUVOXAMINE (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).
- Administration de Dom-FLUVOXAMINE en concomitance avec du rameltéon, un somnifère non commercialisé au Canada (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

LIEN POTENTIEL AVEC LA SURVENUE DE CHANGEMENTS COMPORTEMENTAUX ET ÉMOTIFS, Y COMPRIS L'AUTOMUTILATION

Pédiatrie : Données d'études cliniques contrôlées avec placebo

- Selon de récentes analyses de bases de données issues d'études cliniques contrôlées avec placebo portant sur l'innocuité des ISRS et d'autres antidépresseurs plus récents, l'utilisation de ces médicaments chez des patients de moins de 18 ans pourrait être associée à des changements comportementaux et émotionnels, dont un risque accru d'idées et de comportements suicidaires, par rapport au placebo.
- Le faible nombre de sujets par groupe dans la base de données provenant de ces études cliniques de même que la variabilité des taux observés dans les groupes placebo ne permettent pas de tirer des conclusions définitives en ce qui concerne les profils d'innocuité relatifs de ces médicaments.

Adultes et pédiatrie : Données supplémentaires

- On a fait état dans certaines études cliniques et rapports de pharmacovigilance postcommercialisation au sujet des ISRS et d'autres antidépresseurs plus récents, tant chez des enfants que des adultes, d'événements indésirables graves de type agitation au cours desquels les sujets se sont infligé du mal ou en ont infligé à d'autres. Ces événements de type agitation comprenaient les suivants : acathisie, agitation, désinhibition, labilité émotionnelle, hostilité, comportement agressif, dépersonnalisation. Dans certains cas, ces événements se sont produits dans un délai de quelques semaines après le début du traitement.

Une surveillance clinique rigoureuse en cas d'idées suicidaires ou d'autres indicateurs de comportement potentiellement suicidaire est conseillée chez les patients de tous les groupes d'âge. Cela comprend la surveillance des changements émotifs et comportementaux de type agitation.

Jeunes adultes (de 18 à 24 ans)

Une récente méta-analyse pour le compte de la FDA des études cliniques contrôlées avec placebo ayant porté sur les antidépresseurs administrés à des patients adultes souffrant de troubles psychiatriques a montré un risque accru de comportements suicidaires chez des patients de 18 à 24 ans prenant des antidépresseurs, par rapport à un placebo.

Acathisie / Agitation psychomotrice :

L'utilisation du maléate de fluvoxamine a été associée à l'apparition d'une acathisie, un trouble caractérisé par une agitation ou un besoin de bouger subjectivement déplaisants ou angoissants, souvent accompagnés d'une incapacité à rester immobile ou assis. Ces symptômes sont plus susceptibles d'apparaître pendant les premières semaines du traitement. Chez les patients qui présentent ces symptômes, une augmentation de la dose peut être nocive et n'est pas recommandée.

Symptômes liés à l'arrêt du traitement

Les patients traités par Dom-FLUVOXAMINE (maléate de fluvoxamine) ne devraient PAS interrompre brusquement leur traitement en raison du risque de symptômes associés à l'arrêt de la médication. Lorsqu'on prend la décision médicale d'interrompre le traitement par un ISRS ou un autre antidépresseur plus récent, il est recommandé de réduire graduellement les doses plutôt que de cesser brusquement le traitement (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Dépendance/tolérance, Arrêt du traitement par Dom-FLUVOXAMINE et EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables suivant l'arrêt du traitement [ou la réduction de la dose]).

Risque de fracture :

Selon des études épidémiologiques, le risque de fracture augmenterait après l'administration de certains antidépresseurs, y compris les ISRS et les inhibiteurs du recaptage de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN). Ce risque serait plus élevé au début du traitement; on a également observé un risque accru de fracture à des stades plus avancés du traitement. On doit envisager la possibilité d'une fracture lorsqu'on prend en charge des patients traités par Dom-FLUVOXAMINE. Il faut donc informer les personnes âgées et les patients présentant des risques importants de fracture que des effets indésirables augmentant l'éventualité d'une chute, comme des étourdissements et une hypotension orthostatique, peuvent survenir surtout au début du traitement, mais aussi peu de temps après la fin du traitement. Selon les données préliminaires d'études d'observation, il y aurait une corrélation entre l'administration d'ISRS/d'IRSN et une faible densité osseuse chez les femmes et les hommes âgés. En attendant que l'on dispose d'autres données, on ne peut exclure la possibilité qu'un traitement à long terme par un ISRS/un IRSN, y compris Dom-FLUVOXAMINE, ait un effet sur la densité osseuse, ce qui devrait être pris sérieusement en considération chez les patients atteints d'ostéoporose ou présentant d'autres facteurs de risque importants de fracture.

Généralités

Inhibiteurs de la monoamine-oxydase

Voir CONTRE-INDICATIONS et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.

Risque d'interactions avec la thioridazine, la mésoridazine, le pimozide, la terfénadine, l'astémizole et le cisapride

Voir CONTRE-INDICATIONS et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.

Risque d'interactions avec la tizanidine

Voir CONTRE-INDICATIONS et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.

Risque d'interactions avec les médicaments ayant un faible indice thérapeutique

Il peut y avoir un risque d'interactions entre le maléate de fluvoxamine et les médicaments métabolisés par la CYP1A2, la CYP3A4 et la CYP2C ayant un faible indice thérapeutique (p. ex., la théophylline, la tacrine, la mexilétine et la clozapine [substrats de la CYP1A2], la carbamazépine, la méthadone, la cyclosporine et le sildénafil [substrats de la CYP3A4]), la phénytoïne et la warfarine [substrats de la CYP2C]). Les patients à qui l'on administre de telles associations doivent être l'objet d'une surveillance étroite et, au besoin, il est conseillé d'ajuster la posologie de ces médicaments (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

Appareil cardiovasculaire

Maladie concomitante

On n'a pas évalué ni utilisé le maléate de fluvoxamine de façon appréciable chez des patients présentant des antécédents récents d'infarctus du myocarde ou de cardiopathie instable. On a systématiquement exclu les patients présentant ces affections des études cliniques précédant la mise en marché.

Dépendance/tolérance

Arrêt du traitement par Dom-FLUVOXAMINE

Lorsqu'on interrompt le traitement, une surveillance des patients s'impose au cas où il se produirait des symptômes susceptibles d'être liés à l'arrêt du médicament (p. ex., étourdissements, rêves anormaux, troubles sensoriels [y compris paresthésie et sensations de choc électrique], troubles du sommeil [y compris insomnie et rêves intenses], agitation, irritabilité, anxiété, fatigue, confusion, instabilité émotionnelle, céphalées, tremblements, nausées, vomissements, diarrhée, transpiration, palpitations ou d'autres symptômes qui pourraient être significatifs sur le plan clinique) (voir EFFETS INDÉSIRABLES). Généralement, ces symptômes sont légers ou modérés et se résolvent spontanément; ils peuvent toutefois être graves et (ou) prolongés chez certains patients. Ils se produisent habituellement dans les premiers jours suivant l'arrêt du traitement, mais ont également été signalés, dans de très rares cas, chez des patients qui avaient sauté une dose par mégarde. On recommande de réduire

graduellement la posologie sur une période de plusieurs semaines, si possible, plutôt que de cesser brusquement le traitement. Si des symptômes intolérables surviennent après une diminution de la dose ou à l'arrêt du traitement, il faut alors ajuster la posologie en fonction de la réponse clinique du patient (voir EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables suivant l'arrêt du traitement [ou la réduction de la dose] et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Si la mère utilise Dom-FLUVOXAMINE jusqu'à la naissance ou jusqu'à peu de temps avant la naissance, le nouveau-né pourrait éprouver des symptômes de sevrage (voir aussi MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Fertilité, femmes enceintes et nouveau-nés).

Système endocrinien/métabolisme

Perturbation de la maîtrise de la glycémie

La maîtrise de la glycémie risque d'être perturbée, particulièrement au début du traitement. Entre autres, on a fait état d'événements comme l'hyperglycémie, l'hypoglycémie, le diabète sucré et la diminution de la tolérance au glucose; ces symptômes ont été signalés chez les patients ayant des antécédents de perturbation du contrôle de la glycémie, ainsi que chez des patients sans ces antécédents. Il convient de suivre ces patients pour déceler tout signe ou symptôme de variation de la glycémie. Il pourrait être nécessaire d'ajuster la posologie des antidiabétiques chez les patients présentant des antécédents de diabète qui reçoivent Dom-FLUVOXAMINE.

Troubles hématologiques

Saignements anormaux

Les ISRS et les inhibiteurs du recaptage de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN), y compris Dom-FLUVOXAMINE, peuvent accroître le risque de saignements en provoquant une anomalie de l'agrégation plaquettaire. L'emploi concomitant d'acide acétylsalicylique (AAS), d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), de warfarine et d'autres anticoagulants peut accroître ce risque. Des observations de cas et des études épidémiologiques (protocole avec cas témoins et cohortes) ont mis en évidence une association entre l'emploi d'agents qui interfèrent avec le recaptage de la sérotonine et la survenue de saignements gastro-intestinaux ou d'hémorragies gynécologiques. Des saignements allant des ecchymoses, hématomes, épistaxis et pétéchies à des hémorragies menaçant le pronostic vital ont été signalés en lien avec le traitement par un ISRS ou par un IRSN (voir EFFETS INDÉSIRABLES).

Les patients doivent être informés du risque de saignement associé à l'emploi concomitant de Dom-FLUVOXAMINE et d'AINS, d'AAS ou d'autres médicaments ayant des effets sur la coagulation (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES). La prudence est de mise chez les patients ayant des antécédents de troubles hémorragiques ou une affection prédisposant aux hémorragies (comme la thrombocytopénie ou les troubles de la coagulation).

Foie/voies biliaires/pancréas

Enzymes hépatiques

Le traitement par maléate de fluvoxamine a rarement entraîné l'augmentation des enzymes hépatiques, habituellement symptomatique. Le cas échéant, il faut interrompre l'administration de Dom-FLUVOXAMINE.

Système nerveux

Convulsions

Il existe un risque possible de convulsions lors d'un traitement par des antidépresseurs. On a signalé de rares cas de convulsions par suite de l'administration de maléate de fluvoxamine. Toutefois, le maléate de fluvoxamine n'a pas fait l'objet d'une évaluation systématique chez des patients souffrant de convulsions. La prudence est toutefois de rigueur quand le médicament est administré à des patients ayant des antécédents de convulsions. On devrait éviter d'utiliser Dom-FLUVOXAMINE chez des patients dont l'épilepsie est instable, tandis que les patients dont l'épilepsie est maîtrisée devraient être surveillés de près. On doit interrompre le traitement par Dom-FLUVOXAMINE s'il se produit des convulsions ou si la fréquence des convulsions augmente. On a également observé des convulsions liées à l'arrêt du traitement (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Symptômes liés à l'arrêt du traitement et EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables entraînant l'arrêt du traitement).

Syndrome sérotoninergique/syndrome malin des neuroleptiques

Dans de rares cas, l'apparition d'un syndrome sérotoninergique ou d'événements semblables au syndrome malin des neuroleptiques a été signalée en association avec le traitement avec le maléate de fluvoxamine, plus particulièrement lors de l'administration du médicament en concomitance avec d'autres agents sérotoninergiques et/ou neuroleptiques/antipsychotiques. Étant donné que ces syndromes peuvent mettre la vie du patient en danger, on devrait interrompre l'administration de Dom-FLUVOXAMINE et entreprendre un traitement symptomatique de soutien s'il survient des ensembles de symptômes comprenant possiblement une hyperthermie, une rigidité, une myoclonie, une instabilité du système nerveux autonome pouvant s'accompagner de fluctuations rapides des signes vitaux, une altération de l'état mental pouvant se manifester par de la confusion, de l'irritabilité et une très grande agitation évoluant vers le délire et le coma. En raison du risque de syndrome sérotoninergique, Dom-FLUVOXAMINE ne doit pas être administré en association avec un inhibiteur de la MAO (y compris le linézolide, un antibiotique qui est un inhibiteur de la MAO non sélectif réversible, et le chlorure de méthylthionium [bleu de méthylène]) ni avec les précurseurs de la sérotonine

(comme le L-tryptophane ou l'oxitriptan) et doit être administré avec prudence en association avec d'autres médicaments sérotoninergiques (p. ex., les triptans, le lithium, le tramadol, la plupart des antidépresseurs tricycliques), neuroleptiques/antipsychotiques ou le millepertuis (voir CONTRE-INDICATIONS et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Agents sérotoninergiques).

Troubles cognitifs et moteurs :

Certains patients peuvent se sentir somnolents. Il faut donc recommander aux patients d'éviter les activités exigeant beaucoup de vigilance, de jugement et de coordination motrice, comme la conduite d'une voiture ou l'exécution de tâches dangereuses, jusqu'à ce que les patients soient raisonnablement sûrs que le traitement avec Dom-FLUVOXAMINE n'entraîne pas d'effets indésirables fâcheux.

Yeux

Glaucome à angle étroit

À l'instar des autres antidépresseurs, le Dom-FLUVOXAMINE peut causer une mydriase pouvant déclencher un glaucome aigu par fermeture de l'angle chez les patients ayant des angles oculaires anatomiquement étroits. Les professionnels de la santé doivent aviser leurs patients de consulter immédiatement un médecin en cas de douleur oculaire, de changements dans la vision ou d'enflure ou de rougeur dans les yeux ou autour des yeux.

Troubles psychiatriques

Suicide/idées suicidaires ou aggravation clinique

Le risque de suicide inhérent à la dépression et à d'autres troubles mentaux peut subsister jusqu'à ce qu'une rémission importante soit obtenue. Les patients atteints de dépression peuvent connaître une aggravation de leurs symptômes dépressifs et/ou l'apparition d'idées et de comportements suicidaires, qu'ils prennent ou non des antidépresseurs. Il faut donc surveiller étroitement les patients pendant toute la durée du traitement et la nécessité d'une hospitalisation peut être à envisager chez les patients à haut risque. Les patients qui ont des antécédents d'événements liés au suicide et ceux qui ont des idées suicidaires importantes avant le début du traitement sont exposés à un risque accru d'idées suicidaires ou de tentatives de suicide et doivent par conséquent faire l'objet d'une surveillance étroite pendant le traitement.

Les médecins doivent inciter leurs patients, de même que leur famille et leurs aidants, à être vigilants en cas d'apparition de pensées ou de sentiments qui les bouleversent, qu'ils soient nouveaux ou qu'il y ait aggravation de ceux-ci, particulièrement au début du traitement ou lors de tout changement apporté à la dose ou à la posologie. Afin d'atténuer le risque de surdosage, les ordonnances Dom-FLUVOXAMINE devraient stipuler la plus petite quantité du médicament qui puisse assurer une bonne prise en charge de l'état du patient.

En raison de la comorbidité bien établie qui existe entre la dépression et d'autres troubles mentaux, les précautions observées lorsqu'on traite les patients atteints de dépression devraient également être prises lorsqu'on traite les patients touchés par d'autres maladies psychiatriques, p. ex., un trouble obsessionnel compulsif (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, LIEN POTENTIEL AVEC LA SURVENUE DE CHANGEMENTS COMPORTEMENTAUX ET

ÉMOTIFS, Y COMPRIS L'AUTOMUTILATION).

Manie/hypomanie

Un épisode dépressif majeur peut constituer la première manifestation d'un trouble bipolaire. Les patients atteints de trouble bipolaire présentent un plus grand risque d'avoir des épisodes maniaques lorsqu'ils sont traités uniquement par des antidépresseurs. C'est pourquoi la décision de commencer un traitement symptomatique de la dépression ne doit être prise que lorsqu'une évaluation adéquate des patients a été effectuée afin de déterminer s'ils sont vulnérables au trouble bipolaire.

L'emploi de Dom-FLUVOXAMINE commande la prudence chez les patients ayant des antécédents de manie/d'hypomanie. Il faut interrompre le traitement par Dom-FLUVOXAMINE chez un patient qui entre dans une phase de manie.

Électrochoc

L'innocuité et l'efficacité de l'administration concomitante de Dom-FLUVOXAMINE et d'un traitement par électrochoc n'a pas fait l'objet d'études; par conséquent, la prudence s'impose.

Reins

Hyponatrémie

Comme avec d'autres ISRS, l'hyponatrémie a rarement été signalée et a semblé s'avérer réversible suivant l'arrêt du maléate de fluvoxamine. Certains cas étaient même peut-être dus au syndrome d'antidiurèse inappropriée. La majorité des cas signalés avaient été observés chez des patients d'âge plus avancé. Les personnes âgées, les patients sous diurétiques ou présentant par ailleurs une déplétion volumique sont également plus à risque. L'abandon du traitement par Dom-FLUVOXAMINE doit être envisagé chez les patients atteints d'hyponatrémie symptomatique et une intervention médicale appropriée doit être instaurée. Les symptômes peuvent comprendre les suivants : céphalées, difficultés de concentration, altération de la mémoire, confusion, faiblesse et manque de stabilité pouvant entraîner des chutes.

Fonction sexuelle

Voir EFFETS INDÉSIRABLES.

Populations particulières

Fertilité, femmes enceintes et nouveau-nés

Fertilité

Des études sur les effets toxiques sur la reproduction chez le rat ont montré que le maléate de fluvoxamine nuit à la fertilité du mâle et de la femelle (voir TOXICOLOGIE, Reproduction et

tératologie, Reproduction). Des données obtenues chez les animaux ont montré que le maléate de fluvoxamine peut avoir des effets sur la qualité du sperme. Des rapports de cas chez l'humain relatifs à l'utilisation de certains ISRS ont montré que les effets sur la qualité du sperme étaient réversibles.

Aucune répercussion sur la fertilité chez l'humain n'a été observée jusqu'à maintenant.

Dom-FLUVOXAMINE ne doit pas être utilisé chez les patients qui essaient de concevoir un enfant sauf si l'état clinique de ces patients nécessite absolument un traitement par Dom-FLUVOXAMINE.

Femmes enceintes et nouveau-nés

On n'a pas encore établi l'innocuité du Dom-FLUVOXAMINE pendant la grossesse. On ne doit donc pas administrer Dom-FLUVOXAMINE à une femme enceinte ou qui envisage de le devenir à moins que, de l'avis du médecin traitant, les résultats escomptés pour la patiente surpassent les dangers éventuels pour le fœtus.

Il faut recommander à la patiente de prévenir son médecin si elle devient enceinte ou envisage de le devenir. Si la mère utilise Dom-FLUVOXAMINE jusqu'à la naissance ou jusqu'à peu de temps avant la naissance, le nouveau-né pourrait éprouver des symptômes de sevrage.

Complications indésirables à l'exposition à des ISRS à la fin du troisième trimestre

Des rapports de pharmacovigilance postcommercialisation indiquent que chez certains nouveau-nés exposés au maléate de fluvoxamine, aux ISRS (inhibiteurs spécifiques du recaptage de la sérotonine) ou à d'autres antidépresseurs plus récents vers la fin du troisième trimestre, il est apparu des complications qui ont nécessité une hospitalisation prolongée, une assistance respiratoire et une alimentation par sonde. Ces complications peuvent apparaître immédiatement après l'accouchement. Parmi les constatations cliniques, on a signalé détresse respiratoire, cyanose, apnée, convulsions, température instable, troubles de l'alimentation, vomissements, hypoglycémie, hypotonie, hypertonie, surréflexivité, tremblements, énervement, irritabilité et pleurs ininterrompus. Ces caractéristiques correspondent soit à un effet toxique direct des ISRS et d'autres antidépresseurs plus récents ou éventuellement à un syndrome de sevrage médicamenteux. Veuillez noter que, dans certains cas, les signes cliniques sont conformes au syndrome sérotoninergique (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système nerveux, Syndrome sérotoninergique/syndrome malin des neuroleptiques). Lorsqu'il traite une femme enceinte avec Dom-FLUVOXAMINE, le médecin devrait évaluer minutieusement les bienfaits du traitement pour la mère et le risque possible pour le fœtus (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Risque d'hypertension artérielle pulmonaire persistante et exposition à des ISRS

Des études épidémiologiques sur l'hypertension pulmonaire persistante chez le nouveau-né ont montré que la prise d'ISRS (y compris le maléate de fluvoxamine) durant la grossesse, particulièrement en fin de la grossesse, a été associée à un risque accru d'hypertension

pulmonaire persistante chez le nouveau-né. La fréquence de l'hypertension pulmonaire persistante est de 1 à 2 pour 1 000 naissances vivantes dans la population générale, et cette affection est associée à des taux de morbidité et de mortalité néonatales importants. Lors d'une étude cas-témoin rétrospective menée chez 377 femmes ayant donné naissance à des bébés atteints d'hypertension pulmonaire persistante et 836 femmes ayant donné naissance à des nourrissons sains, le risque d'être atteint de cette affection était environ 6 fois plus élevé lorsque le fœtus avait été exposé aux ISRS après la 20^e semaine de grossesse, comparativement aux fœtus qui n'avaient été exposés à aucun antidépresseur durant la grossesse. Une étude menée chez 831 324 nourrissons nés en Suède de 1997 à 2005 a révélé un risque relatif d'hypertension pulmonaire persistante de 2,4 (IC à 95 % de 1,2-4,3) associé à l'exposition fœtale aux ISRS « en début de grossesse » telle que signalée par la mère, et un risque relatif de 3,6 (IC à 95 % de 1,2-8,3) associé à la fois à une exposition fœtale aux ISRS « en début de grossesse » signalée par la mère et à la prescription anténatale d'ISRS « plus tard durant la grossesse ».

Femmes qui allaitent

On n'a pas encore établi l'innocuité de Dom-FLUVOXAMINE pendant l'allaitement. À l'instar d'autres antidépresseurs, le maléate de fluvoxamine est excrété en infimes quantités dans le lait maternel. On ne doit donc pas administrer Dom-FLUVOXAMINE aux femmes qui allaitent sauf si, de l'avis du médecin, les résultats escomptés pour la patiente surpassent les dangers éventuels pour l'enfant; le cas échéant, le nourrisson doit faire l'objet d'une surveillance étroite.

Pédiatrie (< 18 ans)

On n'a pas encore établi le profil d'innocuité ni l'efficacité du médicament chez les enfants de moins de 18 ans. L'usage de Dom-FLUVOXAMINE n'est pas indiqué chez les patients de moins de 18 ans (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, LIEN POTENTIEL AVEC LA SURVENUE DE CHANGEMENTS COMPORTEMENTAUX ET ÉMOTIFS, Y COMPRIS L'AUTOMUTILATION).

Gériatrie (> 65 ans)

En raison de l'expérience clinique limitée chez les patients âgés, on recommande la prudence lors de l'administration de Dom-FLUVOXAMINE chez ces patients.

EFFETS INDÉSIRABLES

Effets indésirables du médicament

Des données sur les effets indésirables du maléate de fluvoxamine ont été recueillies chez des patients adultes ayant reçu un diagnostic de trouble dépressif majeur (TDM) ou de trouble obsessionnel compulsif (TOC), traités avec le maléate de fluvoxamine dans le cadre d'études cliniques.

Effets indésirables du médicament durant les études cliniques

Puisque les études cliniques sont menées dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des études cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables à un médicament qui sont tirés d'études cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des événements indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux.

Dans les études cliniques, les effets indésirables les plus souvent associés à l'administration du maléate de fluvoxamine, et plus fréquemment qu'avec un placebo, ont été des problèmes gastro-intestinaux, notamment les nausées (parfois accompagnées de vomissements), la constipation, l'anorexie, la diarrhée et la dyspepsie; des problèmes du système nerveux central, notamment la somnolence, la sécheresse de la bouche, la nervosité, l'insomnie, les étourdissements, les tremblements, l'agitation, et l'asthénie. Les patients atteints de trouble obsessionnel compulsif ont fréquemment signalé une éjaculation anormale (surtout retardée), notamment à des doses supérieures à 150 mg/jour.

Événements indésirables entraînant l'abandon du traitement

Parmi les 1087 patients présentant un TDM ou un TOC qui ont été traités par maléate de fluvoxamine au cours d'études cliniques comparatives menées en Amérique de Nord, 22 % d'entre eux ont abandonné le traitement en raison d'un effet indésirable. Dans le cadre de ces études cliniques, les effets indésirables ayant entraîné l'abandon du traitement chez au moins 2 % des patients traités par maléate de fluvoxamine ont été les suivants : nausées (9 %), insomnie (4 %), somnolence (4 %), céphalées (3 %), et asthénie, vomissements, nervosité, agitation et étourdissements (2 % chacun).

Fréquence des effets indésirables

Les effets indésirables survenus chez $\geq 5\%$ des patients dans le cadre des études cliniques à double insu contrôlées par placebo sur la dépression et le trouble obsessionnel compulsif sont présentés dans le Tableau 1 pour chaque indication.

Tableau 1 - Fréquence des effets indésirables survenus au cours du traitement ($\geq 5\%$) dans le cadre des études cliniques comparatives avec placebo sur la dépression et le trouble obsessionnel compulsif (TOC)*

Pourcentage de patients ayant signalé des effets indésirables				
Système / effet indésirable	Dépression		TOC	
	Fluvoxamine (n = 222)	Placebo (n = 192)	Fluvoxamine (n = 160)	Placebo (n = 160)
Système nerveux				
Somnolence	26	9	27	9
Agitation	16	9	4	0
Insomnie	14	10	31	15
Étourdissements	15	14	9	4
Tremblement	11	5	8	1
Hypokinésie	8	4	-	-
Hyperkinésie	7	9	-	-

Pourcentage de patients ayant signalé des effets indésirables				
Système / effet indésirable	Dépression		TOC	
	Fluvoxamine (n = 222)	Placebo (n = 192)	Fluvoxamine (n = 160)	Placebo (n = 160)
Dépression	4	4	6	4
Nervosité	2	2	16	5
Anxiété	2	2	9	7
Baisse de libido	-	-	8	2
Pensées anormales	-	-	7	4
Appareil digestif				
Nausées	37	11	29	7
Sécheresse de la bouche	26	24	12	3
Constipation	18	7	14	9
Anorexie	15	6	5	3
Diarrhée	6	6	12	9
Dyspepsie	3	0	14	9
Ensemble de l'organisme				
Céphalée	22	19	20	24
Douleur	6	4	4	1
Asthénie	5	3	29	9
Infection	-	-	11	9
Douleur abdominale	4	4	6	8
Syndrome grippal	-	-	5	4
Peau				
Transpiration accrue	11	13	7	2
Appareil respiratoire				
Pharyngite	-	-	6	5
Rhinite	1	3	6	2
Sens spéciaux				
Accommodation anormale	6	6	-	-
Altération du goût	3	3	5	0
Appareil génito-urinaire				
Fréquence urinaire	2	2	5	1
Éjaculation anormale	1	0	18 ⁺	0

* L'ajustement posologique au début de l'étude a varié entre les études sur la dépression et sur le TOC. Dans la dépression, le maléate de fluvoxamine a été administré : Jour 1, 50 mg ; Jour 2, 100 mg ; Jour 3, 150 mg puis ajustée selon la réponse. Dans le TOC, le maléate de fluvoxamine a été administré : Jours 1 à 4, 50 mg ; Jours 5 à 8, 100 mg ; Jours 9 à 14, 150 mg puis ajusté selon la réponse.

+ Corrigé pour le sexe (hommes : n = 78)

REMARQUE : Les résultats présentés dans ce tableau ont été arrondis au chiffre entier le plus près.

Les autres effets indésirables fréquents (à une fréquence > 1 %, mais < 10 %) comprennent les malaises, les palpitations et les vomissements.

Effets indésirables suivant l'arrêt du traitement (ou la réduction de la dose)

On a signalé des effets indésirables à l'arrêt du traitement par le maléate de fluvoxamine (particulièrement dans les cas d'arrêt brutal) qui comprenaient, mais sans s'y limiter, les réactions suivantes : étourdissements, rêves anormaux, troubles sensoriels (y compris paresthésie et sensations de choc électrique), troubles du sommeil (y compris insomnie et rêves intenses), agitation, irritabilité, anxiété, fatigue, confusion, instabilité émotionnelle, céphalées, tremblements, nausées, vomissements, diarrhée, transpiration, palpitations ou d'autres

symptômes qui pourraient être significatifs sur le plan clinique. On a décrit des cas isolés de symptômes de sevrage chez le nouveau-né après l'utilisation du maléate de fluvoxamine à la fin de la grossesse (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Dépendance/tolérance, Arrêt du traitement par Dom-FLUVOXAMINE et Populations particulières, Femmes enceintes et nouveau-nés). Généralement, ces symptômes sont légers ou modérés et se résolvent spontanément; ils peuvent toutefois être graves et (ou) prolongés chez certains patients. Ils se produisent habituellement dans les premiers jours suivant l'arrêt du traitement, mais ont également été signalés, dans de très rares cas, chez des patients qui avaient sauté une dose par mégarde.

La surveillance des patients est de rigueur en cas de survenue de ces symptômes ou de tout autre symptôme. On recommande de réduire graduellement la posologie sur une période de plusieurs semaines, si possible, plutôt que de cesser brusquement le traitement. Si des symptômes intolérables surviennent après une diminution de la dose ou à l'arrêt du traitement, il faut alors ajuster la posologie en fonction de la réponse clinique du patient (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Effets indésirables peu fréquents signalés après la commercialisation (< 1 %)

Au cours des études de précommercialisation et de postcommercialisation, on a administré des doses multiples de maléate de fluvoxamine à environ 34 587 patients. Tous les effets indésirables survenus à raison d'une fréquence supérieure à 0,01 % mais inférieure à 1 % sont énumérés, peu importe la relation avec le médicament, sauf ceux qui sont trop vagues pour être utiles.

Les effets indésirables sont de plus classés par appareil ou système et énumérés en ordre de fréquence décroissante selon les définitions suivantes : fréquents (survenant à 1 occasion ou plus chez au moins 1 patient sur 100), peu fréquents (survenant chez moins de 1 patient sur 100, mais au moins chez 1 patient sur 1 000), ou rares (survenant chez moins de 1 patient sur 1 000, mais au moins chez 1 patient sur 10 000). Le même patient peut avoir signalé de multiples effets indésirables. On doit souligner que même si ces effets indésirables sont survenus pendant le traitement avec du maléate de fluvoxamine, ce dernier ne les a pas nécessairement causés.

Troubles des systèmes sanguin et lymphatique :

Rare : anémie, cyanose, ecchymose, lymphadénopathie, thrombocytopénie.

Troubles cardiaques :

Peu fréquents : angine de poitrine, syncope, tachycardie.

Rares : arythmie, bradycardie, extrasystoles, hémorragie, infarctus du myocarde, choc.

Troubles de l'oreille et du labyrinthe :

Peu fréquent : hyperacousis.

Rares : surdité, douleur auriculaire.

Troubles oculaires :	<p>Peu fréquents : vision anormale, amblyopie.</p> <p>Rares : accommodation anormale, blépharite, conjonctivite, diplopie, sécheresse des yeux, douleur oculaire, trouble lacrymal, mydriase, photophobie.</p>
Troubles gastro-intestinaux :	<p>Peu fréquents : colite, dysphagie, éructation, flatulences, gastrite, gastro-entérite, soif.</p> <p>Rares : dilatation abdominale, œsophagite, incontinence fécale, carcinome gastro-intestinal, hémorragie gastro-intestinale, gingivite, glossite, halitose, hématémèse, hernie, méléna, ulcération buccale, hémorragie rectale, stomatite, ténésme, décoloration de la langue, œdème de la langue, problèmes dentaires.</p>
Troubles généraux et atteintes au point d'administration :	<p>Peu fréquents : blessure accidentelle, réaction allergique, douleur thoracique, frissons, fièvre, syndrome grippal, douleur, pâleur, œdème périphérique.</p> <p>Rares : frissons, œdème, fièvre, œdème du visage, obnubilation, raideur de la nuque, surdosage, douleur pelvienne, parosmie, perte du goût.</p>
Troubles hépatobiliaires :	Rares : douleur biliaire, hépatite, ictère, anomalies des épreuves de fonction hépatique, anomalies de la fonction hépatique.
Infections et infestations :	Peu fréquents : bronchite, herpès simplex, herpès zoster, infection, pneumonie, sinusite.
Troubles du métabolisme et de la nutrition :	<p>Peu fréquents : augmentation de l'appétit, perte de poids.</p> <p>Rares : intolérance à l'alcool, déshydratation, obésité.</p>

Troubles musculosquelettiques et atteintes du tissu conjonctif :

Peu fréquents : arthralgie, arthrose, dorsalgie, myalgie, myasthénie, cervicalgie, tétanie.

Rares : arthrite, douleur osseuse, crampes dans les jambes, fracture pathologique, polyarthrite rhumatoïde.

Néoplasmes :

Rare : néoplasie du SNC.

Troubles du système nerveux :

Peu fréquents : démarche anormale, acathisie, amnésie, ataxie, confusion, accident cérébrovasculaire, hyperkinésie, hypertonie, hypoesthésie, hypokinésie, manque de coordination, salivation accrue, migraine, paresthésie, stupeur, secousses musculaires.

Rares : akinésie, stimulation du SNC, coma, convulsions, dysarthrie, dyskinésie, dystonie, syndrome extrapyramidal, hémiplégie, hyperesthésie, hypotonie, myoclonie, névralgie, neuropathie, paralysie, baisse de réflexes, torticolis, trismus.

Troubles psychiatriques :

Peu fréquents : rêves anormaux, agressivité, apathie, dépersonnalisation, dépression, pharmacodépendance, labilité émotionnelle, euphorie, hallucinations, hostilité, réaction maniaque, névrose, dépression psychotique, baisse de la libido, augmentation de la libido, tentative de suicide.

Rares : anorgasmie, délire, illusions, hystérie, réaction paranoïde, psychose, réaction schizophrène, syndrome du hurlement.

Troubles rénaux et urinaires :

Peu fréquents : dysurie, mictions fréquentes, incontinence urinaire.

Rares : cystite, hématurie, douleur rénale, leucorrhée, nycturie, polyurie, trouble prostatique, rétention urinaire, infection urinaire, miction impérieuse.

Troubles de l'appareil reproducteur et affections mammaires :

Peu fréquents : éjaculation anormale, impotence, métrorragie.

Rares : aménorrhée, douleur aux seins, dysménorrhée, lactation chez la femme, ménorragie, vaginite.

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux :

Peu fréquents : dyspnée, pharyngite, rhinite.

Rares : asthme, toux accrue, épistaxis, hoquet, hyperventilation, laryngisme, laryngite, altération de la voix, bâillements.

Troubles de la peau et du tissu sous-cutané :

Peu fréquents : réactions d'hypersensibilité cutanée (y compris éruptions cutanées, prurit, œdème de Quincke).

Rares : acné, alopecie, sécheresse de la peau, eczéma, furonculose, éruptions maculopapuleuses, psoriasis, urticaire.

Troubles vasculaires :

Peu fréquents : hypertension, hypotension, trouble vasculaire périphérique, hypotension orthostatique, vasodilatation.

Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation

Des déclarations spontanées ne provenant pas d'études cliniques, font état des effets indésirables suivants : galactorrhée, photosensibilité, syndrome de Stevens Johnson, alopecie, dysgueusie, acouphène, instabilité psychomotrice, hyperprolactinémie, trouble de la miction (y compris pollakiurie et énurésie), troubles menstruels (comme l'aménorrhée, l'hypoménorrhée, la métrorragie, la ménorragie), glaucome, fractures osseuses, syndrome de sevrage (y compris syndrome de sevrage néonatal), gain de poids et manifestations hémorragiques (p. ex., ecchymoses, purpura, saignements gastro-intestinaux et hémorragie gynécologique) (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Dépendance/tolérance, Arrêt du traitement par Dom-FLUVOXAMINE et Troubles hématologiques, Saignements anormaux).

Des cas d'idées et de comportement suicidaires ont été signalés pendant un traitement par le maléate de fluvoxamine ou peu après l'arrêt du traitement. Rarement, on a fait état de syndrome sérotoninergique, d'événements semblables au syndrome malin des neuroleptiques, d'hyponatrémie et de syndrome d'antidiurèse inappropriée (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système nerveux, Syndrome sérotoninergique/syndrome malin des neuroleptiques et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Agents sérotoninergiques).

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Interactions médicamenteuses pouvant entraîner des conséquences graves

- Inhibiteurs de la monoamine-oxydase : Voir CONTRE-INDICATIONS
- Thioridazine et mésoridazine: Voir CONTRE-INDICATIONS
- Pimozide : Voir CONTRE-INDICATIONS

Aperçu

Métabolisme du maléate de fluvoxamine

Le fluvoxamine est principalement métabolisé par l'isoenzyme CYP2D6. La CYP2D6 est responsable du métabolisme de substrats tels la débrisoquine, la spartéine, les antidépresseurs tricycliques (p. ex. la *nortriptyline*, l'*amitriptyline*, l'*imipramine* et la *désipramine*), les phénothiazines (p. ex., la *perphénazine* et la *thioridazine*) et les antiarythmiques du type 1C (p. ex., la *propafénone* et le *flécainide*). Selon des données d'essais *in vitro*, le maléate de fluvoxamine est un inhibiteur relativement faible de la CYP2D6 et, par conséquent, le risque d'interactions avec les composés métabolisés par cette isoenzyme est minime.

Effet de la fluvoxamine sur le métabolisme par oxydation d'autres médicaments

Le maléate de fluvoxamine peut inhiber le métabolisme de médicaments métabolisés par certaines isoenzymes du cytochrome P450 (CYP). Une forte inhibition des isoenzymes CYP1A2 et CYP2C19 a été montrée lors d'études *in vitro* et *in vivo*. Les isoenzymes CYP2C9, CYP2D6 et CYP3A4 sont inhibées dans une moindre mesure. L'élimination des médicaments qui sont largement métabolisés par ces isoenzymes est plus lente et ils peuvent avoir une plus forte concentration plasmatique lorsqu'ils sont administrés en association avec le maléate de fluvoxamine. L'emploi concomitant de Dom-FLUVOXAMINE et de ces médicaments doit être instauré ou ajusté à une dose faible de l'intervalle posologique. Les concentrations plasmatiques, les effets ou les effets indésirables des médicaments administrés en concomitance doivent être surveillés, et leur dose doit être réduite si nécessaire. Dans le cas de certains médicaments, l'administration concomitante n'est peut-être pas recommandée. Ceci s'applique particulièrement aux médicaments ayant un faible indice thérapeutique (tableau 2).

Inhibiteurs de la monoamine-oxydase (IMAO)

Dom-FLUVOXAMINE ne doit pas être utilisé en concomitance avec un IMAO, y compris le linézolid (un antibiotique qui est un IMAO non sélectif réversible) et le chlorure de méthylthionium (bleu de méthylène), un colorant, en raison d'un risque de syndrome sérotoninergique. Dom-FLUVOXAMINE ne doit pas être utilisé en concomitance avec un IMAO ni administré dans les 14 jours suivant l'arrêt d'un traitement par un IMAO. De même, il faut attendre 14 jours après l'arrêt d'un traitement par Dom-FLUVOXAMINE avant d'amorcer un traitement par un IMAO (voir CONTRE-INDICATIONS et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système nerveux Syndrome sérotoninergique/syndrome malin des neuroleptiques).

Risque d'interactions avec la thioridazine et la mésoridazine

L'administration de thioridazine et de mésoridazine donne lieu à un allongement proportionnel à la dose de l'intervalle QTc, associé à l'arythmie ventriculaire de grave intensité, telle l'arythmie du type torsades de pointes, et à la mort subite.

L'effet du maléate de fluvoxamine (25 mg deux fois par jour pendant une semaine) sur les concentrations de thioridazine à l'état d'équilibre a été évalué chez 10 hommes hospitalisés pour cause de schizophrénie. Les concentrations de thioridazine et de ses deux métabolites actifs, la mésoridazine et la sulforidazine, ont triplé suivant l'administration simultanée de maléate de fluvoxamine. Il est possible que l'effet du maléate de fluvoxamine, administré à raison de doses plus élevées, soit encore plus marqué. On a fait état de cas isolés de toxicité cardiaque lors de l'administration de maléate de fluvoxamine en association avec la thioridazine. Par conséquent, il ne faut pas administrer Dom-FLUVOXAMINE en concomitance avec la thioridazine ou la mésoridazine (voir CONTRE-INDICATIONS).

Risque d'interaction avec le pimozide

L'augmentation des concentrations plasmatiques du pimozide peut provoquer un allongement de l'intervalle QTc et des arythmies graves, notamment des torsades de pointes. Il a été montré que le maléate de fluvoxamine faisait augmenter les concentrations plasmatiques du pimozide. Par conséquent, l'administration concomitante de pimozide et de Dom-FLUVOXAMINE est contre-indiquée (voir CONTRE-INDICATIONS).

Risque d'interactions avec la terfénadine, l'astémizole et le cisapride

L'augmentation des concentrations plasmatiques de la terfénadine, de l'astémizole ou du cisapride peut provoquer un allongement de l'intervalle QTc et des arythmies graves, notamment des torsades de pointes. La terfénadine, l'astémizole et le cisapride sont métabolisés par la CYP3A4. Le maléate de fluvoxamine étant un inhibiteur connu de la CYP3A4, il est donc possible que les concentrations plasmatiques de ces médicaments augmentent lorsqu'ils sont administrés en association avec le maléate de fluvoxamine. Par conséquent, l'administration de Dom-FLUVOXAMINE en association avec la terfénadine, l'astémizole ou le cisapride est contre-indiquée (voir CONTRE-INDICATIONS).

Risque d'interaction avec la tizanidine

L'administration concomitante du maléate de fluvoxamine a entraîné une augmentation significative de l'exposition à la tizanidine (ASC). L'emploi de Dom-FLUVOXAMINE et de tizanidine en association est contre-indiqué en raison du risque d'hypotension significative sur le plan clinique durant l'administration concomitante (voir CONTRE-INDICATIONS).

Rameltéon

L'administration de comprimés de maléate de fluvoxamine à 100 mg deux fois par jour pendant trois jours avant l'administration concomitante d'une dose unique de rameltéon à 16 mg a entraîné une augmentation des valeurs de l'ASC et de la C_{max} du rameltéon environ 190 fois et 70 fois supérieures, respectivement, à celles obtenues avec le rameltéon administré seul.

L'emploi de Dom-FLUVOXAMINE et de rameltéon en association est contre-indiqué en raison de l'augmentation significative de la concentration plasmatique de rameltéon et de l'exposition (ASC) à rameltéon durant l'administration concomitante (voir CONTRE-INDICATIONS).

Agents sérotoninergiques

Étant donné le mécanisme d'action de Dom-FLUVOXAMINE et la possibilité d'un syndrome sérotoninergique, la prudence est de mise quand Dom-FLUVOXAMINE est administré avec un autre médicament ou un autre agent susceptible d'influer sur les systèmes de neurotransmission sérotoninergique comme le tryptophane, les triptans, les inhibiteurs du recaptage de la sérotonine, les IMAO, le lithium, le fentanyl et ses analogues, le dextrométhorphan, le tramadol, le tapentadol, la mépéridine, la méthadone, la pentazocine ou le millepertuis (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système nerveux, Syndrome sérotoninergique/syndrome malin des neuroleptiques).

Triptans (agonistes des récepteurs 5HT1)

Des cas de syndrome sérotoninergique pouvant menacer la vie ont été signalés lors de l'administration d'inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS) et d'inhibiteurs du recaptage de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN) en association avec des triptans. Si un traitement concomitant par Dom-FLUVOXAMINE et un triptan est nécessaire sur le plan clinique, il est conseillé de surveiller attentivement le patient, surtout au début du traitement et lors de l'augmentation des doses (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système nerveux, Syndrome sérotoninergique/syndrome malin des neuroleptiques).

Médicaments ayant un effet sur la fonction plaquettaire (p. ex, AINS, AAS et autres anticoagulants)

La libération plaquettaire de sérotonine joue un rôle important dans l'hémostase. Des études épidémiologiques de cohortes ou cas-témoins ont mis en évidence une association entre la prise de psychotropes qui interfèrent avec le recaptage de la sérotonine et la survenue d'une hémorragie digestive haute. Ces études ont aussi démontré que la prise concomitante d'un AINS, d'AAS ou d'autres anticoagulants peut potentialiser ce risque d'hémorragie.

Une altération des effets des anticoagulants, y compris une augmentation des saignements, a été signalée lorsqu'un ISRS ou un IRSN était administré avec la warfarine. Il faut suivre de près les patients qui prennent de la warfarine et chez qui l'on amorce ou l'on interrompt un traitement par Dom-FLUVOXAMINE (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Troubles hématologiques, Saignements anormaux).

Médicaments qui abaissent le seuil épileptogène

Les antidépresseurs dotés de propriétés sérotoninergiques peuvent abaisser le seuil épileptogène. La prudence est de mise lorsqu'on les administre en association avec d'autres produits médicinaux capable d'abaisser ce seuil, par exemple, des antidépresseurs (tricycliques, ISRS, IRSN), des neuroleptiques (phénothiazines, thioxanthènes et butyrophénones), de la méfloquine, du bupropion et du tramadol (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système nerveux, Convulsions).

Lithium et tryptophane

On a signalé que le lithium, et peut-être aussi le tryptophane, peuvent accentuer les effets sérotoninergiques de Dom-FLUVOXAMINE. Ceci peut, à de rares occasions, entraîner un

syndrome sérotoninergique. Par conséquent, on doit faire preuve de prudence lorsqu'on administre le maléate de fluvoxamine en association avec du lithium ou du tryptophane.

Alcool

Dom-FLUVOXAMINE peut intensifier les effets de l'alcool et accroître la détérioration psychomotrice.

Comme avec les autres médicaments psychotropes, on devrait conseiller aux patients d'éviter de consommer de l'alcool lorsqu'ils prennent Dom-FLUVOXAMINE.

Interactions médicament-médicament

Tableau 2 – Interactions médicament-médicament établies ou possibles

Nom propre	Réf.	Effet	Commentaire clinique
<p>Benzodiazépines (dont le métabolisme s'effectue par oxydation [p. ex., triazolam, midazolam, alprazolam et diazépam])</p> <p>Benzodiazépines (métabolisées par glucuronidation [p. ex., lorazépam, oxazépam, témazépam])</p>	ÉC (alprazolam, diazépam)	<p>Les concentrations plasmatiques des benzodiazépines, dont le métabolisme s'effectue par oxydation, sont susceptibles d'augmenter lors de l'administration conjointe de maléate de fluvoxamine.</p> <p>Alprazolam et diazépam (voir Substrats de la CYP3A4 dans ce tableau).</p> <p>Il est peu probable que le maléate de fluvoxamine ait une influence sur la clairance des benzodiazépines métabolisées par glucuronidation (p. ex., lorazépam, oxazépam, témazépam).</p>	On devrait réduire la posologie de ces benzodiazépines lorsqu'elles sont administrées en concomitance avec Dom-FLUVOXAMINE
Substrats de la CYP1A2 : antidépresseurs tricycliques (p. ex., clomipramine, imipramine, amitriptyline) et neuroleptiques (p. ex., clozapine, olanzapine, quétiapine)		On a signalé une augmentation des concentrations plasmatiques, précédemment à un état d'équilibre, d'antidépresseurs tricycliques et de neuroleptiques, qui sont métabolisés en grande partie par la CYP1A2, chez les patients qui prenaient aussi du maléate de fluvoxamine.	L'administration concomitante de Dom-FLUVOXAMINE et de substrats de la CYP1A2 doit être surveillée de près. Une diminution de la dose de ces médicaments doit être envisagée si un traitement par Dom-FLUVOXAMINE est instauré.
Substrats de la CYP1A2 ayant un faible indice thérapeutique (p. ex., tacrine, théophylline, mexilétine, clozapine)	ÉC (tacrine)	<p>Une interaction cliniquement significative peut survenir avec les substrats de la CYP1A2 ayant un faible indice thérapeutique.</p> <p>L'adjonction d'une dose</p>	L'administration concomitante de Dom-FLUVOXAMINE et de médicaments ayant un faible indice thérapeutique doit faire l'objet d'une surveillance étroite (concentrations plasmatiques et/ou effets pharmacodynamiques des

Nom propre	Réf.	Effet	Commentaire clinique
		unique de 40 mg de tacrine au maléate de fluvoxamine, administré à raison de 100 mg/jour, alors que les concentrations du médicament se trouvaient à l'état d'équilibre dans l'organisme, a donné lieu à des augmentations des valeurs de la C _{max} et de l'ASC de la tacrine de cinq à huit fois supérieures, respectivement, à celles obtenues avec la tacrine administrée seule.	médicaments administrés en concomitance) si ces médicaments sont métabolisés par une ou plusieurs isoenzymes inhibées par la fluvoxamine. Au besoin, il est recommandé d'ajuster la posologie de ces médicaments.
Substrats de la CYP2C ayant un faible indice thérapeutique (p. ex., diazépam, phénytoïne, warfarine)	É (phénytoïne)	<p>Le maléate de fluvoxamine aurait pour effet d'inhiber l'isoenzyme CYP2C et ainsi, il pourrait entrer en interaction avec les substrats de la CYP2C. Une interaction cliniquement significative peut survenir avec les substrats de la CYP2C ayant un faible indice thérapeutique, comme la phénytoïne ou la warfarine.</p> <p>La clairance du diazépam et celle de son métabolite actif N-desméthyl-diazépam ont été réduites lorsque le maléate de fluvoxamine était administré concurremment.</p> <p>Warfarine (voir Warfarine dans ce tableau).</p>	<p>L'administration concomitante de Dom-FLUVOXAMINE et de médicaments ayant un faible indice thérapeutique doit faire l'objet d'une surveillance étroite (concentrations plasmatiques et/ou effets pharmacodynamiques des médicaments administrés en concomitance) si ces médicaments sont métabolisés par une ou plusieurs isoenzymes inhibées par la fluvoxamine. Au besoin, il est recommandé d'ajuster la posologie de ces médicaments.</p> <p>La posologie du diazépam doit être réduite lorsqu'il est administré en concomitance avec la fluvoxamine.</p>
Substrats de la CYP3A4 (p. ex., alprazolam, diltiazem)	ÉC (alprazolam, diltiazem)	<p>Le maléate de fluvoxamine étant un inhibiteur connu de l'isoenzyme CYP3A4, il peut donc entrer en interaction avec les substrats de la CYP3A4.</p> <p>La bradycardie a été signalée lors de l'emploi concomitant de maléate de fluvoxamine et de diltiazem.</p> <p>Lorsqu'on a administré de l'alprazolam en même temps que du maléate de fluvoxamine jusqu'à ce que ceux-ci atteignent l'état d'équilibre, les concentrations plasmatiques et la valeur d'autres paramètres</p>	<p>L'administration concomitante de Dom-FLUVOXAMINE et de substrats de la CYP3A4 doit être surveillée de près. Une diminution de la dose de ces médicaments doit être envisagée si un traitement par Dom-FLUVOXAMINE est instauré.</p> <p>La dose initiale de l'alprazolam doit être réduite de moitié et il est recommandé de l'ajuster pour obtenir la dose efficace la plus faible possible lorsqu'on l'administre en concomitance avec Dom-FLUVOXAMINE.</p>

Nom propre	Réf.	Effet	Commentaire clinique
		pharmacocinétiques (ASC, C _{max} , T ^{1/2}) notés de l'alprazolam étaient deux fois supérieures à celles observées lorsque l'alprazolam était administré seul; sa clairance s'en trouvait réduite d'environ 50 %.	
Substrats de la CYP3A4 ayant un faible indice thérapeutique (carbamazépine, méthadone, cyclosporine et sildénafil)	É (cyclosporine, carbamazépine, méthadone) ÉC (sildénafil)	Une interaction cliniquement significative peut survenir avec les substrats de la CYP3A4 ayant un faible indice thérapeutique. On a constaté une augmentation significative du rapport concentration plasmatique/dose de méthadone lors de l'administration concurrente de maléate de fluvoxamine.	L'administration concomitante de Dom-FLUVOXAMINE et de médicaments ayant un faible indice thérapeutique doit faire l'objet d'une surveillance étroite (concentrations plasmatiques et/ou effets pharmacodynamiques des médicaments administrés en concomitance) si ces médicaments sont métabolisés par une ou plusieurs isoenzymes inhibées par la fluvoxamine. Au besoin, il est recommandé d'ajuster la posologie de ces médicaments.
Digoxine	É	Le maléate de fluvoxamine n'influe pas sur les concentrations plasmatiques de la digoxine.	Aucun ajustement posologique n'est nécessaire.
Propranolol et autres bêta-bloquants	É (propranolol) ÉC (aténolol)	Les concentrations plasmatiques du propranolol augmentent lorsque ce médicament est associé au maléate de fluvoxamine; on a observé une augmentation quintuplée des concentrations plasmatiques de propranolol lors d'études sur les interactions. Le maléate de fluvoxamine n'influe pas sur les concentrations plasmatiques d'aténolol. Contrairement au propranolol, qui est métabolisé par le foie, l'aténolol est éliminé principalement par excrétion rénale.	Il est recommandé de réduire la dose initiale du propranolol et de faire preuve de prudence lors de l'ajustement de la dose. Aucun ajustement posologique n'est recommandé avec l'aténolol.
Ropinirole		Les concentrations plasmatiques de ropinirole peuvent augmenter lorsque ce médicament est associé au maléate de fluvoxamine, ce qui fait augmenter le risque de surdosage.	Il pourrait être nécessaire de surveiller de près le patient et de réduire la dose de ropinirole pendant le traitement par Dom-FLUVOXAMINE et après son interruption.

Nom propre	Réf.	Effet	Commentaire clinique
Warfarine	ÉC	<p>Pendant l'administration concomitante avec le maléate de fluvoxamine, les concentrations plasmatiques de la warfarine ont augmenté considérablement et les temps de prothrombine étaient prolongés; des études sur les interactions ont révélé une augmentation de 65 % des concentrations plasmatiques de warfarine (voir Médicaments ayant un effet sur la fonction plaquettaire [p. ex, AINS, AAS et autres anticoagulants]).</p> <p>Une altération des effets des anticoagulants, y compris une augmentation des saignements, a été signalée lorsqu'un ISRS ou un IRSN était administré avec la warfarine</p>	Il faut suivre de près les patients qui prennent de la warfarine et chez qui l'on amorce ou l'on interrompt un traitement par Dom-FLUVOXAMINE (voir MISE EN GARDE et PRÉCAUTIONS, Troubles hématologiques, Saignements anormaux).

Légende : É = Étude de cas; ÉC = Étude clinique; T = Théorique

Interactions médicament-aliment

Il est possible que les concentrations plasmatiques de caféine augmentent en présence de maléate de fluvoxamine. Les patients qui consomment de grandes quantités de boissons renfermant de la caféine devraient en consommer moins lorsqu'ils prennent Dom-FLUVOXAMINE et présentent des effets indésirables de la caféine (comme des tremblements, des palpitations, des nausées, de l'agitation et de l'insomnie).

Interactions médicament-plante médicinale

Millepertuis

À l'instar des autres ISRS, des interactions pharmacodynamiques peuvent se produire entre le maléate de fluvoxamine et le millepertuis, une plante médicinale, interactions qui auront pour effet d'augmenter les effets indésirables.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

- **Dom-FLUVOXAMINE (maléate de fluvoxamine) n'est pas indiqué chez les enfants âgés de moins de 18 ans (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, LIEN**

POTENTIEL AVEC LA SURVENUE DE CHANGEMENTS COMPORTEMENTAUX ET ÉMOTIFS, Y COMPRIS L'AUTOMUTILATION).

- **Arrêt du traitement par Dom-FLUVOXAMINE**

On a fait état de symptômes associés à l'interruption du maléate de fluvoxamine ou à la réduction de sa posologie. Il convient de surveiller les patients dans le cas où de tels symptômes ou tout autre symptôme se produiraient lors d'arrêt du traitement ou suivant la diminution de la posologie.

On recommande de réduire graduellement la dose sur une période de plusieurs semaines, si possible, plutôt que de cesser brusquement le traitement. Si des symptômes intolérables surviennent après une diminution de la dose ou à l'arrêt du traitement, il faut alors ajuster la posologie en fonction de la réponse clinique du patient (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Dépendance/tolérance, Arrêt du traitement par Dom-FLUVOXAMINE et EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables suivant l'arrêt du traitement [ou la réduction de la dose]).

- **Enfants**

On n'a pas établi l'innocuité et l'efficacité de Dom-FLUVOXAMINE chez les enfants âgés de moins de 18 ans (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, LIEN POTENTIEL AVEC LA SURVENUE DE CHANGEMENTS COMPORTEMENTAUX ET ÉMOTIFS, Y COMPRIS L'AUTOMUTILATION).

- **Traitement des femmes enceintes pendant le troisième trimestre**

Des rapports de pharmacovigilance postcommercialisation indiquent que chez certains nouveau-nés exposés au maléate de fluvoxamine, aux ISRS (inhibiteurs spécifiques du recaptage de la sérotonine) ou à d'autres antidépresseurs plus récents vers la fin du troisième trimestre, il est apparu des complications qui ont nécessité une hospitalisation prolongée, une assistance respiratoire et une alimentation par sonde (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Femmes enceintes et nouveau-nés). Lorsqu'il traite des femmes enceintes avec Dom-FLUVOXAMINE, le médecin doit soupeser soigneusement les risques et les bienfaits possibles du traitement. Il pourrait envisager de réduire progressivement la dose de Dom-FLUVOXAMINE pendant le troisième trimestre.

- **Gériatrie**

En raison de l'expérience clinique limitée chez les patients âgés, on recommande la prudence lors de l'administration de Dom-FLUVOXAMINE chez ces patients.

Posologie recommandée et ajustement posologique

Dépression

Posologie chez l'adulte

On devrait instaurer le traitement à la dose la plus faible possible (50 mg); celle-ci devrait être administrée une fois par jour, au coucher, puis augmentée après quelques jours à 100 mg/jour, au coucher, selon la tolérance du patient. La dose quotidienne efficace se situe généralement entre 100 mg et 200 mg; on devrait ajuster graduellement la dose selon la réponse de chaque patient, jusqu'à un maximum de 300 mg. On doit augmenter les doses par paliers de 50 mg. On doit fractionner les doses dépassant 150 mg de sorte qu'une dose maximale de 150 mg soit administrée au coucher.

Trouble obsessionnel compulsif

Posologie chez l'adulte

On devrait instaurer le traitement à la dose la plus faible possible (50 mg); celle-ci devrait être administrée une fois par jour, au coucher, puis augmentée après quelques jours à 100 mg/jour, au coucher, selon la tolérance du patient. La dose quotidienne efficace se situe généralement entre 100 mg et 300 mg; on devrait ajuster graduellement la dose selon la réponse de chaque patient, jusqu'à un maximum de 300 mg. Si l'on n'observe aucune amélioration au bout de 10 semaines, on devrait réévaluer le traitement avec Dom-FLUVOXAMINE. On doit augmenter les doses par paliers de 50 mg. On doit fractionner les doses dépassant 150 mg de sorte qu'une dose maximale de 150 mg soit administrée au coucher.

Insuffisance hépatique ou rénale

Dans les cas d'insuffisance hépatique ou rénale, on doit instaurer le traitement à raison d'une dose faible et surveiller étroitement l'état du patient.

Dose oubliée

Si une dose est oubliée, la prochaine dose doit être prise au moment prévu.

Administration

On doit prendre les comprimés de Dom-FLUVOXAMINE avec de l'eau, sans les croquer.

SURDOSAGE

Symptômes

Depuis la mise en marché du médicament, les cas signalés de surdosage ont été rares, et les cas signalés de décès attribué au maléate de fluvoxamine, extrêmement rares.

La dose estimée la plus faible de maléate de fluvoxamine seul reliée à une issue fatale est d'environ 1 800 mg. La dose connue de maléate de fluvoxamine la plus élevée à avoir été prise par un patient est de 22 000 mg. Ce patient s'est complètement rétabli.

Dans la majorité des cas signalés, les patients prenaient déjà plusieurs autres agents outre le maléate de fluvoxamine. Dans pareils cas, il est difficile de différencier les effets médicamenteux additifs ou les interactions médicamenteuses susceptibles d'affecter l'issue thérapeutique pour le patient.

Les symptômes les plus fréquents ont été des problèmes gastro-intestinaux (nausées, vomissements, diarrhée), de la somnolence et des étourdissements. On a aussi signalé des problèmes cardiaques (tachycardie, bradycardie, hypotension), des troubles de la fonction hépatique, des convulsions et des épisodes de coma.

Traitement

On ne connaît aucun antidote spécifique au maléate de fluvoxamine. En cas de surdosage, on doit effectuer un lavage gastrique aussitôt que possible après l'ingestion du médicament et administrer un traitement symptomatique. On recommande aussi l'utilisation répétée de charbon activé. En raison du fort volume de distribution du maléate de fluvoxamine, une diurèse forcée ou une dialyse ont peu de chances d'être bénéfiques.

Pour le traitement d'une surdose soupçonnée, communiquez immédiatement avec le centre antipoison de votre région.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

Les effets antidépresseur et anti-obsessionnel de Dom-FLUVOXAMINE (maléate de fluvoxamine) s'expliqueraient par sa capacité d'inhiber sélectivement le recaptage de la sérotonine présynaptique des neurones cérébraux.

Ses effets sur l'activité noradrénergique sont minimes et, à l'instar de plusieurs autres inhibiteurs spécifiques du recaptage de la sérotonine, le maléate de fluvoxamine a montré une très faible affinité *in vitro* pour les récepteurs adrénergiques α_1 , α_2 , β_1 , les récepteurs dopaminergiques², histaminiques¹, sérotoninergiques¹, sérotoninergiques² ou muscariniques.

Pharmacodynamie

Voir PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE.

Pharmacocinétique

Le maléate de fluvoxamine est bien absorbé après une administration par voie orale à des volontaires en santé. Après une dose orale unique de 100 mg, les concentrations plasmatiques ont atteint un pic de 31 à 87 ng/mL entre 1,5 et 8 heures après la prise du médicament. Les pics de concentrations plasmatiques et les aires sous la courbe (ASC) (0 à 72 heures) sont directement proportionnels à la dose après une dose orale de 25, 50 ou 100 mg. Après des doses uniques, la demi-vie plasmatique moyenne est de 15 heures, et elle se prolonge légèrement (17 à 22 heures) au cours d'un traitement à doses répétées. On atteint habituellement des concentrations plasmatiques d'état d'équilibre en 10 à 14 jours. Le profil pharmacocinétique chez les personnes âgées est semblable à celui que l'on voit chez des patients plus jeunes.

Dans une étude portant sur la proportionnalité de doses de 100, 200 et 300 mg/jour de maléate de fluvoxamine administrées pendant 10 jours consécutifs à 30 volontaires normaux, on a constaté l'atteinte de concentrations plasmatiques d'état d'équilibre au bout d'environ une semaine. À l'état d'équilibre, les concentrations plasmatiques maximales ont été atteintes en 3 à 8 heures après l'administration, celles-ci atteignant en moyenne 88, 283 et 546 ng/mL respectivement. Le maléate de fluvoxamine présente donc une pharmacocinétique non linéaire pour cette gamme entière de doses, c. à d. que les doses plus élevées de maléate de fluvoxamine donnent lieu à des concentrations non proportionnellement plus élevées que celles auxquelles on pourrait s'attendre d'après la dose moins élevée.

On a vérifié l'effet antidépresseur des deux principaux métabolites du maléate de fluvoxamine chez l'humain dans quatre modèles expérimentaux pertinents. Les résultats démontrent que ces métabolites n'exercent aucune action pharmacologique sur l'activité sérotoninergique ou noradrénergique.

Absorption

La fluvoxamine administrée par voie orale est complètement absorbée. Les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes en 3 à 8 heures après l'administration. Comme elle subit un métabolisme de premier passage, sa biodisponibilité absolue moyenne s'établit à 53 %.

La prise concomitante de nourriture n'influence pas la pharmacocinétique de Dom-FLUVOXAMINE.

Distribution

La liaison *in vitro* du maléate de fluvoxamine aux protéines plasmatiques humaines est d'environ 80 %, à des concentrations variant de 20 à 2 000 ng/mL. Le volume de distribution chez l'humain s'établit à 25 L/kg.

Métabolisme

Le maléate de fluvoxamine subit une transformation hépatique considérable, surtout par déméthylation oxydative, en au moins neuf métabolites, qui sont excrétés par le rein. Les deux principaux métabolites ont présenté une activité pharmacologique négligeable.

La fluvoxamine est un puissant inhibiteur de l'activité de la CYP1A2 et de la CYP2C19. Une

inhibition modérée de l'activité de la CYP2C9, de la CYP2D6 et de la CYP3A4 a également été observée.

Excrétion

Après l'administration d'une dose de maléate de fluvoxamine par voie orale, marqué au carbone 14, environ 94 % de la dose radioactive orale est récupérée dans l'urine en 48 heures.

Populations particulières et états pathologiques

Pédiatrie

Dom-FLUVOXAMINE n'est pas indiqué chez les patients âgés de moins de 18 ans (voir INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Gériatrie

En raison de l'expérience clinique limitée chez les patients âgés, on recommande la prudence lors de l'administration de Dom-FLUVOXAMINE chez ces patients (voir INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE).

Insuffisance hépatique

Le métabolisme de la fluvoxamine est modifié chez les patients atteints d'une hépatopathie. Dans les cas d'insuffisance hépatique, on doit instaurer le traitement à raison d'une dose faible et surveiller étroitement l'état du patient (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Insuffisance rénale

Dans les cas d'insuffisance rénale, on doit instaurer le traitement à raison d'une dose faible et surveiller étroitement l'état du patient (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Conserver dans des contenants bien fermés. Conserver dans un endroit sec entre 15 °C et 30 °C.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Comprimés

50 mg : Chaque comprimé rond, biconvexe, blanc à blanc cassé et pelliculé ayant une ligne sécable des deux côtés et portant l'inscription « FLM » sur « 50 » d'un côté contient 50 mg de maléate de fluvoxamine et les ingrédients non-médicinaux suivants : amidon de maïs, amidon prégélifié, dioxyde de titane, fumarate de stéarate sodique, hydroxypropylméthylcellulose, mannitol, polyéthylène glycol, silice colloïdale anhydre et talc. Disponible en flacons PEHD de 100 comprimés.

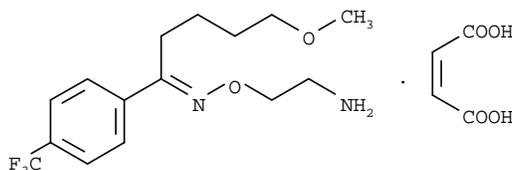
100 mg : Chaque comprimé ovale, biconvexe, blanc à blanc cassé, et pelliculé portant l'inscription « P » du côté gauche de la ligne sécable et « 100 » du côté droit de la ligne sécable et rien de l'autre côté du comprimé contient 100 mg de maléate de fluvoxamine et les ingrédients non-médicinaux suivants : amidon de maïs, amidon prégélifié, dioxyde de titane, fumarate de stéarate sodique, hydroxypropylméthylcellulose, mannitol, polyéthylène glycol, silice colloïdale anhydre et talc. Disponible en flacons PEHD de 100 comprimés.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

- Nom propre : maléate de fluvoxamine
- Nom chimique : méthoxy-5 trifluorométhyl-4 valérophénone (E)-O-maléate d'aminoéthyl-2 oxime (1:1)
- Formule moléculaire : $C_{15}H_{21}F_3N_2O_2 \cdot C_4H_4O_4$
- Poids moléculaire : 434,4 g/mol
- Formule développée :



Propriété physicochimiques : Poudre cristalline blanche et inodore, partiellement soluble dans l'eau, entièrement soluble dans l'éthanol et le chloroforme, et pratiquement insoluble dans l'éther diéthylique.

ESSAIS CLINIQUES

Études comparatives de biodisponibilité

Une étude croisée, randomisée, à dose unique, a été réalisée pour déterminer la bioéquivalence entre les comprimés de Dom-FLUVOXAMINE à 100 mg (produit à l'essai) et les comprimés de LUVOX à 100 mg, une formulation canadienne commercialisée (produit de référence). La bioéquivalence entre les formulations a été évaluée en se basant sur la comparaison statistique des aires sous les courbes de concentration plasmatique versus le temps (ASC) et les concentrations maximales (C_{max}).

Les résultats présentés démontrent que la formulation à l'essai (les comprimés de Dom-FLUVOXAMINE à 100 mg) est bioéquivalente à la formulation canadienne commercialisée (les comprimés de LUVOX à 100 mg), en se basant sur les paramètres C_{max} et ASC.

SOMMAIRE DES DONNÉES COMPARATIVES DE BIODISPONIBILITÉ

FLUVOXAMINE (1 X 100 mg) De données mesurées				
Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV%)				
Paramètre	Test*	Référence [†]	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance 90%
ASC ₀₋₇₂ (ng, h/mL)	577,00 685,00 (59,2)	581,35 685,66 (62,5)	99	96-103
ASC ₁ (ng/mL)	655,25 762,38 (56,1)	651,90 758,75 (61,8)	101	97-104
C_{max} (ng/mL)	29,52 31,52 (35,6)	30,15 32,35 (39,1)	98	--
T_{max} [§] (h)	5,95 (29,0)	5,75 (30,5)	--	--
$T_{1/2}$ [§]	13,37 (26,8)	12,96 (26,3)	--	--

* Le comprimé de Dom-FLUVOXAMINE à 100 mg (Dominion Pharmacial)

† Le comprimé de LUVOX^{MD} à 100 mg (Laboratoires Abbott Ltd.) ont été achetés au Canada. Maintenant un produit de BGP Pharma ULC.

§ Représenté sous forme de moyenne arithmétique (CV%) seulement.

ANALYSE STATIQUE

PARAMÈTRE	RAPPORT À TENEUR CORRIGÉE (%)* IC à 90%	RAPPORT À TENEUR NON-CORRIGÉE (%)* IC à 90%
ASC _{0-72h} (T/R)**	99 95-102	99 96-103
ASC ₄ (T/R)	100 96-103	101 97-104
C _{max} (T/R)	97 ---	98 ---

*Basé sur la moyenne géométrique

**Essai/Référence

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Pharmacologie animale

Pharmacodynamie

Lors d'une série d'essais *in vitro* et *in vivo* sur des animaux, on a constaté que le principal effet pharmacologique du maléate de fluvoxamine était d'accroître les propriétés de la sérotonine par suite du blocage du mécanisme de transport membranaire actif responsable du recaptage de la sérotonine neuronale. Le maléate de fluvoxamine a été efficace à inhiber le captage de la sérotonine par les plaquettes sanguines et les synaptosomes cérébraux. Le médicament a empêché la déplétion de la sérotonine par les dérivés de la tyramine grâce à sa capacité d'inhiber le mécanisme de transport membranaire actif. Par suite de cette interférence avec le mécanisme de recaptage de la sérotonine neuronale, le maléate de fluvoxamine a entraîné un ralentissement de la reconstitution de la sérotonine dans le cerveau. Les effets de l'hydroxy-5 tryptophane chez la souris et le lapin ont été intensifiés. Administrée à des rats et à des souris, le maléate de fluvoxamine, associé aux inhibiteurs de la monoamine-oxydase (chez des rats en même temps que le tryptophane), a entraîné sur le comportement des effets analogues à ceux induits par la sérotonine. Les études sur la liaison aux récepteurs ont montré que le maléate de fluvoxamine ne présente pratiquement aucune affinité pour les récepteurs cholinergiques, histaminergiques, adrénergiques, dopaminergiques et sérotoninergiques.

Contrairement aux antidépresseurs tricycliques, le maléate de fluvoxamine n'a entraîné chez les rats et les chats aucun effet antihistaminique, sédatif, inhibiteur de la monoamine-oxydase ni aucun effet analogue à ceux des amphétamines. Le médicament a peu influé sur les mécanismes de recaptage de la noradrénaline; en outre, seules des doses élevées ont entraîné des effets semblables à ceux de la réserpine, comme la ptose et l'hypothermie. De même, on n'a constaté aucun effet stimulant quand on a administré des analogues de la réserpine subséquentement à une dose de maléate de fluvoxamine.

Les effets pharmacologiques du maléate de fluvoxamine observés dans d'autres études sur les animaux confirment que le maléate de fluvoxamine potentialise les effets de la sérotonine. Le maléate de fluvoxamine a diminué le sommeil paradoxal chez le rat et le chat, et a réduit la

consommation de nourriture chez les rats. L'administration intrapéritonéale de 10 mg/kg à des chats confinés n'a pas provoqué de syndrome semblable à celui du diéthylamide de l'acide lysergique (LSD), mais a augmenté le comportement activé.

L'étude de l'activité parasympholytique du maléate de fluvoxamine a démontré que le médicament a une très faible affinité pour les récepteurs muscariniques du cerveau. Le médicament n'a montré qu'une faible activité spasmolytique contre la contraction provoquée par carbachol de l'iléon de cobaye isolé, très peu d'effet sur le diamètre de la pupille et la motilité intestinale chez la souris. De plus, il n'a pas contré l'effet analgésique de l'oxotremorine ni les effets sur le comportement induit par la pilocarpine chez la souris. Ces résultats confirment que le maléate de fluvoxamine est peu susceptible d'entraîner des effets anticholinergiques dans le système nerveux périphérique ou central.

La capacité du maléate de fluvoxamine et d'autres antidépresseurs d'évoquer des signes électrographiques épileptogènes (fuseaux et pointes) a été évaluée selon les tracés de diverses régions du cerveau de rats non contraints. Le maléate de fluvoxamine administré par injection intraveineuse, en doses allant jusqu'à 60 mg/kg, n'a montré aucune tendance à provoquer des convulsions. Par ailleurs, les composés de référence, y compris le chlorhydrate d'amitriptyline et le chlorhydrate d'imipramine, ont entraîné des réponses épileptogènes graves à 10 mg/kg et des convulsions à 50 mg/kg.

Le risque de dépendance physique inhérent au maléate de fluvoxamine a été évalué et comparé à celui du diazépam lors de deux périodes de 28 jours de traitement par voie orale chez le singe. Les résultats ont montré que le maléate de fluvoxamine administré à raison de 90 mg/kg, deux fois par jour, n'entraîne aucun risque de dépendance physique, alors que le diazépam, en doses allant jusqu'à 20 mg/kg, crée un risque de dépendance moyen ou grave.

On n'a observé aucun effet grave sur les paramètres cardio-vasculaires (et respiratoires) après l'administration de maléate de fluvoxamine.

Le maléate de fluvoxamine oral (25 mg/kg) n'a eu aucun effet sur la tension artérielle de rats hypertendus. On a observé une réduction passagère de la tension artérielle proportionnelle à la dose après l'administration d'un embol intraveineux; des perfusions de fluvoxamine d'une durée de deux minutes n'ont pas influé sur la tension artérielle. La fluvoxamine a entraîné une dilatation coronarienne dans des cœurs isolés de lapins. Dans des essais *in vitro*, la fluvoxamine a agi de façon remarquablement moins marquée sur la contractilité des oreillettes de cobayes que les agents tricycliques.

Chez des lapins conscients, on a observé des perturbations ECG uniquement à des doses quasi létales. Chez les chiens, la seule anomalie ECG notée après une injection intraveineuse de fluvoxamine a été une légère prolongation de l'intervalle Q-T imputable à une réduction de la fréquence cardiaque à des doses de 10 mg/kg ou plus.

L'administration concomitante de fluvoxamine et d'un inhibiteur de la monoamine- oxydase (sulfate de tranlycypromine) a exacerbé des symptômes sérotoninergiques; on a également constaté une augmentation des effets déprimeurs des benzodiazépines et du butabarbital à

l'administration en association avec la fluvoxamine. Les interactions entre les amphétamines et la fluvoxamine variaient selon les conditions de réalisation des essais. Toutefois, le médicament n'a eu aucun effet sur l'inhibition de l'activité sympathique par la guanéthidine et n'a pas accru l'activité hypotensive de la méthyldopa.

Pharmacocinétique

La fluvoxamine administrée par voie orale est rapidement absorbée. Chez le chien, les concentrations plasmatiques ont atteint un pic en 2 à 4 heures; chez le rat et le hamster, en une heure. Le médicament a été complètement absorbé, mais la biodisponibilité de la fluvoxamine a été réduite à 60 % par le métabolisme de premier passage lorsqu'on a administré une dose de 1 mg/kg par voie orale à des chiens.

Le taux d'élimination a varié d'une espèce à l'autre. Chez le chien, la demi-vie a été évaluée à 3 heures pour une dose de 1 mg/kg et a semblé augmenter parallèlement avec les doses. Chez le rat, la demi-vie a été plus courte que chez le chien, et chez le hamster, plus courte que chez le rat.

Les taux d'excrétion étaient fonction de la demi-vie plasmatique. Chez le chien, environ 70 % de la dose a été excrétée par voie urinaire dans les 24 heures suivant l'administration d'une dose de 1 mg/kg, mais seulement 50 % après une dose de 25 mg/kg. Chez la souris et le hamster, l'excrétion a été rapide : 90 %, dans les 24 heures. La voie métabolique principale a été semblable chez le rat, le chien, le hamster, le lapin et l'humain : l'élimination du groupement méthoxyle menant à l'acide carboxylique correspondant comme principal métabolite. Toutefois, chez la souris, l'alcool intermédiaire sous sa forme conjuguée est un métabolite important.

On a vérifié l'effet antidépresseur des deux principaux métabolites du maléate de fluvoxamine chez l'humain dans quatre modèles expérimentaux pertinents. Les résultats démontrent que ces métabolites n'exercent aucune action pharmacologique sur l'activité sérotoninergique ou noradrénergique.

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë

Le tableau suivant présente les résultats des études de toxicité aiguë menées chez la souris, le rat et le chien :

ESPÈCES	SEXE	VOIE	DL ₅₀ mg/kg (limites de confiance à 95%)	
Souris	M	orale	1 100	(550-2 200)
	F	orale	1 330	(737-2 410)
	M & F	i.v.	61	(46-80)
Rat	M	orale	2 000	(1 370-2 910)
	F	orale	1 470	(862-2 500)
	M	i.v.	43,0	(29,5-62,6)
	F	i.v.	68,1	(46,4-100,0)
Chien	M & F	orale	≥ 464	

Les principaux symptômes de toxicité aiguë notés chez la souris et le rat à la suite de l'administration de la fluvoxamine sont apparus à des doses létales ou quasi létales et comprenaient les convulsions, la bradypnée, la mydriase et l'ataxie accompagnée d'une augmentation du tonus musculaire. Chez le chien, l'ataxie était caractérisée par des mouvements latéraux rythmiques de la tête et par une mydriase. La fluvoxamine a aussi provoqué des vomissements chez le chien à des doses de 25 mg/kg et plus. L'autopsie des rats ayant succombé au traitement a révélé une érosion et une hémorragie importantes de la muqueuse intestinale. Tous les symptômes ont été entièrement réversibles chez les animaux qui ont survécu.

Les symptômes observés chez les rats à qui on avait administré le médicament par voie intraveineuse indiquaient un effet sur les systèmes nerveux central et autonome, le tonus musculaire et la conscience. La manifestation d'hémoglobinurie à des concentrations supérieures ou égales à 10 mg/mL dénotait un effet hémolytique. Les souris ayant reçu le médicament par voie intraveineuse ont présenté des signes de dyspnée.

Toxicité subaiguë

On a évalué la tolérance chez le hamster et la souris en prêtant une attention particulière aux paramètres lipidiques.

Dans l'une des deux études sur les hamsters, on a comparé les effets de la fluvoxamine, de l'imipramine et de l'amitriptyline sur les lipides sériques et hépatiques. Pendant deux semaines, on leur a administré des doses quotidiennes de 100 et 200 mg/kg de fluvoxamine, et de 25, 50 et 100 mg/kg d'imipramine et d'amitriptyline. La fluvoxamine a entraîné une légère diminution des lipides sériques et une augmentation des lipides hépatiques à 200 mg/kg, alors qu'une dose de 100 mg/kg d'amitriptyline a entraîné une élévation du cholestérol sérique et une chute de la masse relative de la rate. Parmi les autres effets observés avec les trois composés, on note une augmentation de la masse corporelle moins importante et une diminution de la consommation de nourriture, de même que des modifications histologiques peu importantes (dégénérescence albumineuse) dans le foie. Dans le cas de la fluvoxamine, ces changements ont été observés à des doses de 200 mg/kg.

La seconde étude, au cours de laquelle on a administré à des hamsters des doses de 0, 9, 36, 142 et 432 mg/kg/jour de fluvoxamine par voie orale, a duré 30 jours. L'augmentation de la masse corporelle et la consommation de nourriture ont été nettement moins grandes dans le groupe traité à doses élevées ainsi que chez les hamsters mâles traités à raison de doses quotidiennes de 142 mg/kg. Tous les groupes traités ont présenté une diminution marquée des concentrations de lipides sériques liée au traitement. Toutefois, après la période de récupération de 30 jours, on n'a noté aucun écart relié au traitement à l'exception d'une concentration plus faible des phospholipides chez les mâles du groupe traités à doses élevées.

L'analyse des lipides hépatiques a révélé une baisse importante des concentrations de cholestérol dans tous les groupes de traitement, à l'exception du groupe qui a reçu des doses élevées, de même qu'une augmentation marquée des phospholipides et de tous les lipides dans le groupe traité à doses élevées. L'examen histopathologique des reins a révélé une augmentation

significative de l'incidence des modifications dans le tubule rénal chez les sujets traités. On a en outre retrouvé des traces de gouttelettes de graisse dans le foie de bon nombre de sujets tant dans les groupes traités que les groupes témoins.

On a aussi comparé les effets de la fluvoxamine (100, 200 mg/kg), de l'imipramine et de l'amitriptyline (25, 50, 100 mg/kg) sur les lipides sériques dans des groupes de souris ayant reçu pendant deux semaines des doses quotidiennes de chacun des médicaments par voie orale. Les trois médicaments ont entraîné des effets similaires, ceux de l'amitriptyline étant les plus marqués et ceux de la fluvoxamine les plus faibles. Chez les souris traitées avec une dose de 200 mg/kg de fluvoxamine, on a remarqué une diminution reliée à la dose, tant de l'augmentation de la masse corporelle que de la consommation de nourriture, de même qu'une augmentation de la masse du foie et de la rate. On a noté de légères modifications histologiques dans le foie, les poumons, la rate et les ganglions mésentériques. De plus, on a observé une hypolipidémie liée à la dose et, dans le groupe traité à doses élevées, une augmentation significative des concentrations de lipides hépatiques. On n'a toutefois constaté aucun signe de phospholipidose.

Dans deux études distinctes, on a administré de la fluvoxamine à des souris à des doses de 0, 75, 150, 300 et 600 mg/kg/jour, pendant quatre semaines.

Dans la première étude, on a noté une augmentation significative de la masse corporelle chez les femelles du groupe ayant reçu 150 mg/kg et les mâles du groupe ayant reçu 300 mg/kg. En outre, l'apport hydrique a diminué à la dose de 300 mg/kg chez les souris femelles et à 600 mg/kg chez les souris des deux sexes. L'hématocrite et le taux d'hémoglobine étaient nettement moindres chez les femelles à toutes les doses, et la masse hépatique avait aussi augmenté nettement chez les mâles et les femelles des groupes ayant reçu des doses de 150, 300 et 600 mg/kg. L'examen histopathologique du foie a révélé une hypertrophie des hépatocytes centrolobulaires chez les mâles du groupe ayant reçu 300 mg/kg et chez les souris des deux sexes ayant reçu 600 mg/kg. On a noté une vacuolisation fine du cytoplasme chez une souris mâle à des doses de 300 et 600 mg/kg, de même qu'une vacuolisation et une distension des hépatocytes à 600 mg/kg.

On a observé des modifications semblables dans la seconde étude sur des souris d'une autre souche. On a noté une augmentation significative de la masse corporelle des mâles des groupes ayant reçu des doses de 75, 150 et 300 mg/kg, de même qu'une réduction de la consommation d'eau chez les mâles des groupes ayant reçu des doses de 300 et 600 mg/kg. L'hématocrite a nettement diminué chez les mâles ayant reçu 300 et 600 mg/kg et la masse hépatique a aussi nettement augmenté chez les mâles ayant reçu 300 mg/kg et chez les souris des deux sexes dans le groupe à 600 mg/kg. L'examen histopathologique du foie a révélé une hypertrophie des hépatocytes centrolobulaires ainsi qu'une vacuolisation et/ou une distension des hépatocytes dans les groupes à 300 mg/kg et à 600 mg/kg.

Les effets toxiques de la fluvoxamine administrée oralement ont aussi été évalués dans deux études supplémentaires de quatre semaines au cours desquelles on a administré des doses quotidiennes allant de 200 à 1 600 mg/kg.

Dans la première étude, les souris ont reçu 0, 200, 300 ou 400 mg/kg/jour. On a noté une

diminution de la masse corporelle chez les souris mâles du groupe traité à doses élevées ainsi qu'une accentuation de l'aspect lobulaire du foie reliée à la dose.

On a administré des doses quotidiennes de 0, 400, 600, 800 ou 1 600 mg/kg à des souris dans l'autre étude de quatre semaines. On a observé un état physique général médiocre, de l'horripilation, de la léthargie et des tremblements aux doses les plus élevées, et un mâle est décédé pendant la quatrième semaine. L'autopsie n'a révélé que des effets autolytiques. On a remarqué une augmentation de la masse corporelle chez les groupes ayant reçu des doses de 800 et 1 600 mg/kg et une diminution de la consommation de nourriture chez le groupe ayant reçu 1 600 mg/kg.

L'autopsie a aussi révélé une décoloration généralisée du foie et une augmentation des masses absolues et relatives du foie dans tous les groupes de traitement, mais non de la masse absolue du foie chez les souris du groupe ayant reçu 1 600 mg/kg. De plus, toutes les augmentations étaient liées à la dose, sauf chez les animaux ayant reçu les doses les plus élevées. On a également noté une diminution des masses absolues et relatives du thymus des animaux du groupe ayant reçu les doses les plus élevées, de même que des lésions liées au traitement dans les coupes hépatiques de tous les groupes traités, indiquant peut-être une accumulation intracellulaire de lipides.

Toxicité à long terme

On a examiné les effets toxicologiques à long terme du maléate de fluvoxamine administré par voie orale dans sept études chez le hamster, le rat et le chien, pendant des périodes de traitement allant de 13 semaines à 2 ans.

Hamsters

Pendant l'évaluation de 13 semaines des hamsters, la fluvoxamine a été administrée dans les aliments en doses quotidiennes de 0 à 233 mg/kg/jour. Le traitement par fluvoxamine a nettement réduit l'augmentation de la masse corporelle et augmenté la consommation d'eau. De plus, on a noté une réduction de la concentration des lipides plasmatiques chez les hamsters mâles seulement, mais une élévation des concentrations de lipides hépatiques accompagnée d'une augmentation correspondante des gouttelettes de graisse dans les hépatocytes des animaux des deux sexes.

Les données sur la masse des organes ont révélé une diminution significative de la masse rénale (deux sexes) et hépatique (mâles seulement), de même qu'une diminution significative de la masse cérébrale des femelles.

Souris

On a ajouté de la fluvoxamine dans les aliments de souris à raison de doses quotidiennes de 0, 10, 80 ou 640 mg/kg/jour; on a remarqué une augmentation de la masse corporelle dans le groupe recevant une dose moyenne : chez les souris mâles pendant les 12 premières semaines du traitement de 21 semaines, et chez les souris femelles pendant les semaines huit à seize. On a enregistré une plus faible augmentation de la masse corporelle tout au long de la période de

traitement chez le groupe ayant reçu une dose élevée.

Les résultats de la chimie sanguine ont révélé un accroissement significatif de l'activité de l'alanine-aminotransférase et de l'aspartate-aminotransférase chez le groupe traité à doses élevées et chez les souris mâles traitées à doses moyennes. Les concentrations de lipides sériques étaient nettement plus faibles dans le groupe traité à doses élevées, et les concentrations de cholestérol légèrement plus faibles dans le groupe traité à doses moyennes. De plus, l'analyse des lipoprotéines sériques par électrophorèse a révélé une réduction manifeste de la fraction pré- β chez les souris de tous les groupes traités. En outre, on a noté une augmentation des masses absolues et relatives du foie des souris des deux sexes du groupe traité à doses élevées et chez les mâles du groupe traité à doses moyennes, de même qu'un accroissement de la masse absolue du foie des souris femelles du groupe traité à doses moyennes.

L'autopsie des souris sacrifiées après 10 ou 21 semaines de traitement a révélé une incidence accrue des modifications macropathologiques hépatiques, y compris l'accentuation de l'aspect lobulaire et une pâleur généralisée parfois associée à une coloration jaune-vert. Parmi les modifications hépatiques liées à la dose chez les animaux des groupes traités à doses moyennes ou élevées, on note une fine vacuolisation grasseuse des hépatocytes périacineux, une forte vacuolisation grasseuse des hépatocytes centriacineux et une inflammation des cellules pléomorphes.

L'examen histopathologique du foie des souris qui se sont rétablies après le traitement a révélé une disparition quasi totale de la fine vacuolisation grasseuse et une disparition partielle de la forte vacuolisation grasseuse des hépatocytes centriacineux. On a toutefois remarqué une incidence liée à la dose de forte vacuolisation grasseuse des hépatocytes panacineux dans les groupes traités à doses moyennes et élevées.

Deux heures après l'autoradiographie, on a détecté de la radioactivité à l'intérieur du cytoplasme hépatocellulaire et de l'endothélium vasculaire, autour et à l'intérieur des vacuoles grasseuses, sur le bord des cellules et dans le tissu conjonctif autour des vaisseaux sanguins et des canalicules biliaires chez les sujets traités à doses moyennes et élevées. Douze heures après la dose, les signes étaient moins évidents. On a noté une augmentation significative de la taille des hépatocytes chez les souris mâles de tous les groupes traités, mais pratiquement aucune chez les femelles.

L'analyse des prélèvements hépatiques a démontré une augmentation significative des lipides hépatiques chez les mâles traités à doses moyennes et élevées, et une augmentation des concentrations de phospholipides à des doses quotidiennes de 10 mg/kg/jour. Chez les femelles, on a remarqué des concentrations significativement plus élevées des lipides totaux, des triglycérides et du cholestérol dans les groupes traités à doses moyennes et élevées, de même qu'une augmentation des phospholipides à des doses quotidiennes de 80 mg/kg/jour.

Rats

On a administré des doses quotidiennes de 0, 5, 20 et 80 mg/kg/jour de fluvoxamine par voie orale à des rats pendant 6 mois; la dose de 80 mg/kg a été augmentée à 100 mg/kg après

9 semaines, puis à 150 mg/kg après 20 semaines. On a remarqué une augmentation de la consommation de nourriture et de la masse corporelle chez les femelles à des doses de 20 et 80 mg/kg; la consommation d'eau a augmenté chez les rats mâles du groupe ayant reçu des doses de 80 mg/kg. On a remarqué une augmentation de la masse absolue du foie des femelles et de la masse relative du foie des mâles aux doses de 80 mg/kg. De plus, les masses relatives de la rate et du thymus ont chuté dans le groupe ayant reçu des doses de 80 mg/kg. La masse élevée du foie des femelles et la masse plus faible de la rate des mâles du groupe ayant reçu des doses de 80 mg/kg semblaient être des effets liés au médicament. Toutefois, aucune modification histopathologique n'a été observée dans ces organes.

Dans une étude spécialement conçue pour vérifier la répartition des lipides dans les tissus des rats, on a administré de la fluvoxamine pendant 52 semaines à des doses quotidiennes de 0, 10, 40 et 160 mg/kg/jour; la dose élevée a été augmentée à 200 mg/kg/jour de la semaine 40 à la semaine 52. On a noté une diminution de la consommation de nourriture et d'eau liée à la dose, de même qu'une réduction de la masse corporelle des animaux du groupe traité à doses élevées.

Parmi les modifications histopathologiques, on a notamment remarqué un léger accroissement de l'incidence de vacuoles lipidiques dans les hépatocytes et un plus grand nombre d'inclusions cytoplasmiques lamellaires dans les lymphocytes des rats mâles traités. Un examen poussé des ganglions mésentériques par microscopie électronique a montré que le nombre total d'inclusions lamellaires cytoplasmiques était six fois plus élevé qu'auparavant. Ces inclusions étaient semblables à celles observées dans le cas des médicaments entraînant une phospholipidose, un indice que la fluvoxamine peut entraîner une forme bénigne de phospholipidose.

On a ajouté de la fluvoxamine à la nourriture de rats à raison de doses quotidiennes de 0, 10, 40 et 160 mg/kg/jour pendant 81 semaines, et on a augmenté la dose élevée à 200 mg/kg/jour à la semaine 40, puis à 240 mg/kg à la semaine 47. Les modifications liées au médicament ont avant tout été limitées au groupe traité à doses élevées; on a noté entre autres une augmentation plus faible de la masse corporelle (mâles seulement) et une diminution de la consommation de nourriture et d'eau, une réduction de la masse absolue du cerveau et une augmentation des concentrations urinaires, de la masse relative des poumons et du foie (mâles seulement), de la masse absolue et relative des ovaires, des infiltrations lymphocytaires dans les reins, de l'incidence de vacuolisation des hépatocytes et de l'incidence d'agrégation de macrophages dans les poumons. Dans le groupe traité à doses moyennes, on a noté une augmentation plus faible de la masse corporelle (femelles seulement) et une incidence accrue de vacuolisation des hépatocytes (mâles seulement). On n'a observé aucune modification liée au médicament dans le groupe traité à doses faibles. On a cependant remarqué une diminution significative de la masse absolue et relative de la glande thyroïde des femelles de ce groupe. L'importance biologique de cette constatation n'est pas claire.

Chiens

On a traité des chiens avec des doses quotidiennes de 0, 5, 15 ou 45 mg/kg/jour de fluvoxamine (capsules) pendant 7 mois, et la dose élevée a été accrue à 60 mg/kg/jour après 7 semaines, puis maintenue jusqu'à la fin de l'étude à ce niveau, sauf pendant les semaines 14 et 15 alors que la dose a été portée à 80 mg/kg/jour. Deux chiens sont décédés alors qu'ils recevaient des doses de

60 mg/kg ou 80 mg/kg. À 45 mg/kg, on a observé chez les animaux un froncement, des accès de toux et des mouvements rythmiques latéraux de la tête. À 80 mg/kg, on a noté de l'ataxie, de l'anorexie et une perte de masse, et un chien a été atteint de convulsions. On a noté à toutes les doses une mydriase qui a persisté jusqu'à 24 heures après l'administration et a régressé sur une période de 6 jours après l'arrêt du traitement.

L'examen histopathologique a révélé la présence de macrophages spumeux dans les ganglions mésentériques, les ganglions latéraux du cou, et les ganglions intestinaux et spléniques. Ces macrophages ont été observés uniquement chez les animaux du groupe traité à doses élevées (45, 60 ou 80 mg/kg). Les lésions avaient l'apparence de granulomes lipidiques où il y avait eu phagocytose de la matière lipidique; ces lésions étaient plus évidentes dans les plaques de Peyer que les dans autres structures lymphatiques; ces observations suggèrent un effet du médicament sur le métabolisme des graisses.

Dans une seconde étude menée sur des beagles, on a administré la fluvoxamine en capsules, par voie orale, pendant 53 semaines à des doses quotidiennes de 0, 10, 25 ou 62,5 mg/kg/jour. Parmi les signes cliniques observés après le traitement, on a remarqué une mydriase modérée à toutes les doses, une augmentation plus faible de la masse corporelle et de l'anorexie dans le groupe traité à doses élevées, une réduction périodique de la consommation d'eau et de nourriture ainsi qu'une légère augmentation de l'incidence de diarrhée chez les mâles des groupes traités à doses moyennes et élevées. En outre, on a noté une augmentation des concentrations de phosphatase alcaline plasmatique, une atrophie glomérulaire plus fréquente (aussi présente dans le groupe témoin) et des augmentations occasionnelles de l'urée et de la créatinine plasmatique ainsi que du volume urinaire chez les animaux ayant reçu des doses élevées. La masse rénale avait augmenté chez les chiens mâles des groupes traités à doses moyennes et élevées. On a observé des cellules spumeuses dans le système réticulo-endothélial chez les groupes traités à doses moyennes et élevées; ces cellules lipidiques étaient surtout constituées de phospholipides.

On a observé les signes histopathologiques d'effets indésirables sur les reins uniquement dans le groupe traité à doses élevées, notamment une distension de la capsule de Bowman, un rétrécissement du peloton vasculaire et une fibrose interstitielle. La masse relative du foie, de la rate (mâles) et des poumons (femelles) a augmenté chez les animaux du groupe traités à doses élevées et sacrifiés après 53 semaines de traitement. Toutefois, ces modifications n'étaient pas associées à des modifications histopathologiques inhabituelles et aucune augmentation pondérale de ces organes n'a été observée chez les animaux sacrifiés après l'abandon du traitement.

Mutagenicité et carcinogénicité

Mutagenicité

La fluvoxamine n'a pas exercé d'activité mutagène dans les épreuves d'Ames avec cinq souches bactériennes, de l'épreuve à micro-noyau et d'une épreuve cytogénétique sur des lymphocytes cultivés *in vitro*.

Carcinogénicité

On a ajouté de la fluvoxamine au régime alimentaire de rats à des doses quotidiennes de 0, 10, 40 et 160 à 240 mg/kg/jour pendant 2½ ans. Initialement, la dose élevée était de 160 mg/kg/jour, mais elle a été augmentée à 200 mg/kg/jour après 40 semaines et à 240 mg/kg par jour après 53 semaines. De 160 à 240 mg/kg/jour, on a noté une augmentation plus faible de la masse corporelle et une augmentation liée à la dose de la dégénérescence des hépatocytes centrolobulaires. Toutefois, la fluvoxamine n'a influé ni sur la mortalité ni sur l'incidence de tumeurs.

On a aussi administré de la fluvoxamine à des hamsters lors d'une étude qui a duré toute la vie des animaux (environ 2 ans); les doses quotidiennes étaient de 0, 9, 36 et 144/180/240 mg/kg/jour (la dose élevée a été augmentée de 144 à 180 mg/kg/jour à la semaine 14, puis à 240 mg/kg/jour à la semaine 19 du traitement). On n'a observé aucun effet lié au médicament ou à la dose sur le taux de mortalité ou l'incidence de tumeurs.

Reproduction et tératologie

Reproduction

Des études sur la reproduction chez le rat ont révélé une altération de la fertilité et des effets toxiques sur le développement.

L'une de ces études, au cours de laquelle on a administré à des rats mâles et femelles de la fluvoxamine (à raison de 60, de 120 ou de 240 mg/kg) avant et pendant la période d'accouplement et de gestation, a montré une altération de la fertilité aux doses égales ou supérieures à 120 mg/kg administrées par voie orale, comme en ont témoigné un allongement de la période de latence avant l'accouplement, une baisse du nombre de spermatozoïdes, une diminution du poids épидidymaire et une diminution du taux de gestation. En outre, une diminution de l'ovo-implantation et du nombre d'embryons a été observée à la dose la plus élevée. La dose sans effet toxique sur la fertilité était de 60 mg/kg (environ 2 fois plus élevée que la dose maximale recommandée chez l'humain en mg/m²).

Chez des rates gravides ayant reçu par voie orale de la fluvoxamine à des doses de 60, de 120 ou de 240 mg/kg tout au long de la période d'organogenèse, une augmentation de la mort embryofœtale, une diminution du poids corporel du fœtus et une augmentation de l'incidence d'anomalies oculaires chez le fœtus (rétine repliée) ont été observées lors d'une exposition à la fluvoxamine environ 4 fois supérieure à l'exposition maximale recommandée chez l'humain. La dose sans effet toxique sur le développement lors de cette étude était de 60 mg/kg (environ 2 fois la dose maximale recommandée chez l'humain en mg/m²).

Les effets de la fluvoxamine sur le développement périnatal et post-natal du rat ont été évalués dans deux études. Dans l'une, le médicament a été administré en doses quotidiennes uniques de 0, 5, 20 et 80 mg/kg à compter du jour 15 de la grossesse, pendant l'allaitement et jusqu'à 21 jours après la naissance. Il y a eu une augmentation du taux de mortalité des jeunes rats à

toutes les doses, entraînant ainsi une réduction du nombre de rats par portée.

Dans la seconde étude sur le rat, on a administré des doses quotidiennes de 0 et 160 mg/kg, et un certain nombre des portées du groupe d'essai ont été élevées avec des portées-témoins dès le premier jour de vie afin de faire la distinction entre les effets directs et indirects (effets à médiation maternelle) sur le développement post-natal des jeunes rats. On a constaté que la fluvoxamine avait un effet toxique primaire sur le parent, plutôt qu'un effet sur les derniers stades de la croissance fœtale et la période périnatale immédiate. L'augmentation de la masse corporelle a été toutefois légèrement plus faible chez les jeunes rats adoptifs et non adoptifs que chez des mères ayant été soumises aux tests pendant la période allant du jour 8 à 21 de l'allaitement.

Tératologie

On a étudié les effets tératologiques de la fluvoxamine sur le rat et le lapin. Administrée du jour 6 au jour 15 de la gestation, en doses quotidiennes uniques de 0, 5, 20 et 80 mg/kg/jour, le médicament n'a eu aucun effet sur la santé générale des animaux. Le médicament n'a également eu aucun effet sur la perte pré et post-implantation ni sur la morphologie fœtale.

Dans les deux études sur le lapin, on a administré des doses quotidiennes de 0, 5, 10 et 20 mg/kg/jour (première étude) et de 0, 5, 10 et 40 mg/kg (seconde étude) par voie orale du jour 6 au jour 18 de gestation. Dans la première étude sur le lapin, l'incidence des anomalies viscérales et osseuses sans gravité a été plus élevée dans les groupes traités que dans le groupe témoin. On a observé une incidence statistiquement significative des variantes osseuses dans le groupe traité à doses faibles, mais l'incidence dans les groupes traités à doses moyennes et élevées a été comparable à celle des groupes témoins. On a répété l'étude tératologique sur le lapin, et les résultats de la seconde étude ont indiqué que le traitement à la fluvoxamine en doses quotidiennes allant jusqu'à 40 mg/kg/jour n'avait pas influé sur l'incidence de malformations, d'anomalies et de variantes osseuses.

RÉFÉRENCES

1. Anon. Fluvoxamine (Faverin): Another Antidepressive Drug. *Drug Ther Bull* 1988; 26(3):11-2.
2. Baldessarini RJ. Current Status of Antidepressants: Clinical Pharmacology and Therapy. *J Clin Psychiatry* 1989; 50(4):117-126.
3. Becquemont L., Ragueneau I., Le Bot M., Riche C., Funck-Brentano C., Jaillon P. Pharmacokinetics and Drug Disposition. Influence of the CYP1A2 Inhibitor Fluvoxamine on Tacrine Pharmacokinetics in Humans. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 1997; 61 (6): 619-627.
4. Benfield P, Ward A. Fluvoxamine. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic efficacy in depressed illness. *Drugs* 1986; 32:313-34.
5. Bertschy G., Baumann P., Eap C. B., Baettig D. Probable metabolic interaction between methadone and fluvoxamine in addict patients. *Therapeutic Drug Monitoring* 1994; 16: 42-45.
6. Berwisch, NJ, Amsterdam JD. An Overview of Investigational Antidepressants. *Psychosomatics* 1989; 30(1):1-18.
7. Blumhardt C. Advances in the Diagnosis and Management of Depression. *Am Pharm, Part II* 1988; NS28 (2):33-7.
8. Brosen K., Skjelbo E., Rasmussen B.B., Poulsen H.E., Loft S. Fluvoxamine is a potent inhibitor of cytochrome P4501A2. *Biochemical Pharmacology* 1993; 45 (6): 1211-1214.
9. Burrows GD, McIntyre IM, Judd FK, Norman TR. Clinical Effects of Serotonin Reuptake Inhibitors in the Treatment of Depressive Illness. *J Clin Psychiatry* 1988; 49(8):18-22.
10. Carillo JA, et al. Pharmacokinetic Interaction of Fluvoxamine and Thioridazine in Schizophrenic Patients. *J Clin Psychopharmacol* 1999;19:494-499.
11. Claassen V. Review of the animal pharmacology and pharmacokinetics of fluvoxamine. *Br J Clin Pharmacol* 1983; 15:349S-55S.
12. Crewe H.K., Lennard M.S., Tucker G.T., Woods F.R., Haddock R.E. The effect of selective serotonin re-uptake inhibitors on cytochrome P4502D6 (CYP2D6) activity in human liver microsomes. *British Journal of Clinical Pharmacology* 1992; 34: 262-265.

13. Dallaire S. Thioridazine (Mellaril) and mesoridazine (Serentil): prolongation of the QTc interval. Canadian ADR Newsletter, Jan 2001; Vol. 11, No. 1.
14. Daniel D.G. et al. Coadministration of fluvoxamine increases serum concentrations of haloperidol. Journal of Clinical Psychopharmacology 1994;14(5): 340-343.
15. Daniel W.A., Syrek M., Haduch A., Wojcikowski J. The influence of selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) on the pharmacokinetics of thioridazine and its metabolites: *in vivo* and *in vitro* studies. Exp. Toxic Pathol. 1999; 51: 309-314.
16. De Bree H, Van Der Schoot JB, Post LC. Fluvoxamine maleate; Disposition in man. Eur J Drug Metab Pharmacokinet 1983; 8(2):175-9.
17. Dick P, Ferrero E. A double-blind comparative study of the clinical efficacy of fluvoxamine and chlorimipramine. Br J Clin Pharmacol 1983; 15:419S-25S.
18. Dillenkoffer RL, et al. Electrocardiographic Evaluation of Mesoridazine (Serentil). Current Therapeutic Research 1972;14(2):71-72.
19. Dominguez RA, Goldstein BJ, Jacobson AF, Steinbook RM. A double-blind placebo-controlled study of fluvoxamine and imipramine in depression. J Clin Psychiatry 1985; 46:84-7.
20. Ereshefsky L, Riesenman C., Lam Y.W.F. Antidepressant drug interactions and the cytochrome P450 system. The role of cytochrome P450 2D6. Clinical Pharmacokinetics 1995; 29, supp.1: 10-19.
21. Fleishaker J.C., Hulst L.K. A pharmacokinetic and pharmacodynamic evaluation of the combined administration of alprazolam and fluvoxamine. European Journal of Clinical Pharmacology 1994; 46: 35-39.
22. Fritze J., Unsorg B., Lanczik M. Interaction between carbamazepine and fluvoxamine. Acta Psychiatr. Scand. 1991; 84 (6): 583-584.
23. Guelfi JD, Dreyfus JF, Pichot P. Fluvoxamine and imipramine: Results of a long-term controlled trial. Int Clin Psychopharmacol 1987; 2:103-9.
24. Guy W, Wilson WH, Ban TA, King DL, Manov G, Fjetland OK. A double-blind clinical trial of fluvoxamine and imipramine in patients with primary depression. Drug Dev Res 1984; 4:143-53.
25. Hartigan-Go K, et al. Concentration-related pharmacodynamic effects of thioridazine and its metabolites in humans. Clin Pharmacol Ther 1996;60:543-553.
26. Hiemke C. et al. Elevated Levels of Clozapine in Serum After Addition of Fluvoxamine. J Clin Psychopharmacol 1994; 14 (4): 279-281.

27. Lapierre YD, Browne M, Horn E, Oyewumi LK, Sarantidis D, Roberts N, Badoe K, Tessier P. Treatment of major affective disorder with fluvoxamine. *J Clin Psychiatry* 1987; 48(2):65-8.
28. Lapierre YD, Oyewumi LK, Coleman B. The efficacy of fluvoxamine as an antidepressant. *Clin Trials J* 1981; 18(5):313-20.
29. Lydiard RB, Laird LK, Morton WA, Steele TE, Kellner C, Laraia MT, Ballenger JC. Fluvoxamine, Imipramine, and Placebo in the Treatment of Depressed Outpatients: Effects on Depression. *Psychopharmacol Bull* 1989; 25(1):68-70.
30. Mallya, G, White, K, Gunderson, C. Is There a Serotonergic Withdrawal Syndrome? *Biol Psychiatry* 1996; 33:851-852.
31. Marrs-Simon PA, et al. Cardiotoxic manifestations of mesoridazine overdose. *Ann Emerg Med* 1988;17(10):1984-90.
32. Martin AJ, Tebbs VM, Ashford JJ. Affective disorders in general practice. Treatment of 6000 patients with fluvoxamine. *Pharmatherapeutica* 1987; 5(1):40-9.
33. Martin AJ, Wakelin J. Fluvoxamine - a baseline study of clinical response, long term tolerance and safety in a general practice population. *Br J Clin Pract* 1986;40:95-9.
34. McHardy, KC. Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion due to fluvoxamine therapy. *Br J Clin Pract* 1993; 47(2):62-63.
35. Mithani, H, Hurwitz, TA. Paroxetine-Induced Angioedema and Tongue Swelling. *J Clin Psychiatry* 1996; 57(10):486.
36. Niemann JT, et al. Cardiac conduction and rhythm disturbances following suicidal ingestion of mesoridazine. *Ann Emerg Med* 1981;10(11):585-8.
37. Nolen WA, van de Putte JJ, Dijken WA, Kamp JS, Blansjaar BA, Kramer HJ, Haffmans J. Treatment strategy in depression. *Acta Psychiatr Scand* 1988; 78:668-75.
38. Norton KRW, Sireling LI, Bhat AV, Rao B, Paykel ES. A double-blind comparison of fluvoxamine, imipramine and placebo in depressed patients. *J Affective Disord* 1984; 7:297-308.
39. Ochs HR, Greenblatt DJ, Verburg-Ochs B, Labedski L. Chronic Treatment with Fluvoxamine, Clovoxamine, and Placebo: Interaction with Digoxin and Effects on Sleep and Alertness. *J Clin Pharmacol* 1989; 29:91-5.

40. Ottevanger EA. Controlled study with Fluvoxamine in outdoor psychiatric patients diagnosed of depressive syndrome with somatization. *Psiquis Rev Psiquiatr Psicol Psicosom* 1988; 9(3):34-40.
41. Overmars H, Scherpenisse PM, Post LC. Fluvoxamine maleate: metabolism in man. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet* 1983; 8(3):269-80.
42. Perucca E., Gatti G., Cipolla G., Spina E., Barel S., Soback S., Gips M., Bialer M. Inhibition of diazepam metabolism by fluvoxamine: A pharmacokinetic study in normal volunteers. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 1994; 56 (5): 471:476
43. Rasmussen B.B., Maenpaa J., Pelkonen O., Loft S., Poulsen H., Lykkesfeldt J., Brosen K. Selective serotonin reuptake inhibitors and theophylline metabolism in human liver microsomes: potent inhibition by fluvoxamine. *British Journal of Pharmacology* 1995; 39: 151-159.
44. Sperber A.D. Toxic interaction between fluvoxamine and sustained release theophylline in an 11-year-old boy. *Drug Safety* 1991; 6 (6): 460-462.
45. Stevens, I, Gaertner, HJ. Plasma Level Measurement in a Patient With Clozapine Intoxication. *J. Clin. Pharmacology* 1996; 16(1):86-87.
46. van Harten J. Overview of the pharmacokinetics of fluvoxamine. *Clinical Pharmacokinetics* 1995; 29, suppl. 1: 1-9.
47. Vella J.P., Mohamed H.S. Interactions between cyclosporine and newer antidepressant medications. *American Journal of Kidney Diseases* 1998; 31(2): 320-323.
48. Vertees JE and Siebel G. Rapid death resulting from mesoridazine overdose. *Vet Hum Toxicol* 1987;29(1):65-7.
49. von Bahr C, et al. Plasma levels of thioridazine and metabolites are influenced by the debrisoquin hydroxylation phenotype. *Clin Pharmacol Ther* 1991;49(3):234-240.
50. von Moltke L.L., Greenblatt D.J., Court M.H., Duan S.X., Harmatz J.S., Shader R.I. Inhibition of alprazolam and desipramine hydroxylation *in vitro* by paroxetine and fluvoxamine. Comparison with other selective serotonin reuptake inhibitor antidepressants. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 1995; 15 (2): 125-131.
51. Wagner, W, Zaborny, BA, Grat, TE. Fluvoxamine. A review of its safety profile in world-wide studies. *International Clinical Psychopharmacology* 1994; 9:223-227.
52. Wakelin JS. Fluvoxamine in the treatment of the older depressed patient; double-blind, placebo-controlled data 1986. *Int Clin Psychopharmacol* 1986; 1:221-30.

53. Wakelin JS. A review of the properties of a new specific 5-HT reuptake inhibitor - fluvoxamine maleate. *Front Neuropsychiatric Res* 1983; 159-73.
54. Weiss E.L., Potenza M.N., McDougle C.J., Epperson C.N. Olanzapine addition in obsessive-compulsive disorder refractory to selective serotonin reuptake inhibitors: an open-label case series. *J Clin Psychiatry* 1999; 60 (8): 524-527.
55. Wright, S, Dawling, S, Ashford, JJ. Excretion of fluvoxamine in breast milk. *Br. J. Clin. Pharmacology* 1994; 31:209.
56. Yun C., Okerholm R.A., Guengerich F. P. Oxidation of the Antihistaminic Drug Terfenadine in Human Liver Microsomes. Role of Cytochrome P-450 3A (4) in N-Dealkylation and C-Hydroxylation. *Drug Metabolism and Disposition* 1993; 21 (3): 403-409.
57. Monographie du produit LUVOX^{MD}, BGP Pharma ULC, date de révision : 6 juillet 2016, numéro de contrôle : 192638.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

Pr Dom-FLUVOXAMINE
Comprimés de maléate de fluvoxamine, BP
50 mg et 100 mg

Le présent dépliant constitue la troisième partie d'une «monographie de produit» publiée à la suite de l'approbation de la vente au Canada de Dom-FLUVOXAMINE et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Il s'agit d'un résumé qui ne contient pas tous les renseignements au sujet de Dom-FLUVOXAMINE. Si vous avez des questions à propos de ce médicament, posez-les à votre médecin ou à votre pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament :

Dom-FLUVOXAMINE vous a été prescrit par votre médecin pour soulager vos symptômes de :

- dépression (sentiment de tristesse, modification de l'appétit ou du poids, difficulté à se concentrer ou à dormir, fatigue, maux de tête, courbatures et douleurs inexplicables); ou
- trouble obsessionnel-compulsif (pensées, sentiments, idées ou sensations récurrents et non désirés; comportements répétitifs, ou pensées ou gestes non voulus).

Les effets de ce médicament :

Dom-FLUVOXAMINE fait partie d'un groupe de médicaments antidépresseurs appelés inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS). La dépression pourrait être causée, en partie, par un faible niveau de sérotonine, une substance chimique naturelle dans le cerveau. On croit que Dom-FLUVOXAMINE agit en faisant augmenter de sérotonine dans le cerveau.

Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :

Ne prenez pas Dom-FLUVOXAMINE si :

- vous êtes allergique à ce médicament ou à l'un de ses ingrédients (voir Les ingrédients non médicinaux sont :);
- vous prenez actuellement, ou avez pris récemment, un antidépresseur de la famille des inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) (p. ex., sulfate de phénelzine, moclobémide) ou un antibiotique qui est un IMAO (p. ex., linézolide);
- vous prenez actuellement, ou avez pris récemment, de la thioridazine, de la mésoridazine, du pimozide, de la terfénadine, de l'astémizole ou du cisapride;
- vous prenez actuellement, ou avez pris récemment, de la tizanidine;
- vous prenez du rameltéon, un somnifère non commercialisé au Canada.

L'ingrédient médicinal est :

Le maléate de fluvoxamine.

Les ingrédients non médicinaux sont :

Amidon de maïs, amidon prégélifié, dioxyde de titane, fumarate de stéarate sodique, hydroxypropylméthylcellulose, mannitol, polyéthylène glycol, silice colloïdale anhydre et talc.

Les formes posologiques sont :

Comprimés: 50 mg et 100 mg

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Dom-FLUVOXAMINE n'est ne doit pas être employé chez les enfants de moins de 18 ans.

Durant le traitement par Dom-FLUVOXAMINE ou par tout type de médicament antidépresseur, il est important que vous et votre médecin ayez une bonne communication sur la façon dont vous vous sentez. Le traitement par des antidépresseurs est des plus sûrs et des plus efficaces lorsqu'il y a une bonne communication entre le patient et le médecin et lorsque ce dernier sait vraiment comment se sent le patient.

Changements dans les émotions ou le comportement

Il est important que vous puissiez communiquer aisément avec votre médecin au sujet de ce que vous ressentez. Il peut aussi être utile de discuter de vos sentiments et de votre traitement avec un ami ou un proche qui pourra vous dire s'il pense que votre état empire.

Certains patients peuvent avoir l'impression que leur état s'aggrave au début du traitement ou quand la dose des médicaments qu'ils prennent, comme Dom-FLUVOXAMINE, est changée. Ainsi, vous pourriez être plus anxieux, agité, hostile ou impulsif ou avoir des idées suicidaires, de vous faire du mal ou de faire du mal à d'autres personnes. Ces changements dans les émotions peuvent survenir chez les patients de tous les âges, quelle que soit l'affection contre laquelle ils prennent des médicaments comme Dom-FLUVOXAMINE, mais sont plus susceptibles de toucher les patients de 18 à 24 ans. Si cela vous arrive, consultez votre médecin immédiatement. Ne décidez pas par vous-même d'arrêter de prendre Dom-FLUVOXAMINE.

Fractures osseuses :

Si vous êtes une personne âgée, si vous souffrez d'ostéoporose ou si vous présentez d'autres facteurs de risque importants de fracture des os, la prise de Dom-FLUVOXAMINE pourrait accroître votre risque de fracture osseuse. Vous devez faire très attention de ne pas tomber, particulièrement si vous avez des étourdissements ou si votre tension artérielle est basse.

Si vous êtes un homme, les médicaments comme Dom-FLUVOXAMINE peuvent influencer sur votre sperme. La fertilité peut être réduite chez certains hommes pendant le traitement par Dom-FLUVOXAMINE. Cet effet est réversible. On ne connaît pas encore tous les effets que le traitement peut avoir sur la fertilité chez l'homme.

Glaucome à angle étroit :

Dom-FLUVOXAMINE peut provoquer une crise aiguë de glaucome. Faire examiner vos yeux avant de commencer à prendre Dom-FLUVOXAMINE pourrait aider à déterminer si vous êtes à risque d'avoir un glaucome à angle étroit. Consultez immédiatement un médecin en cas :

- de douleur dans les yeux;
- de changements dans la vision;
- d'enflure ou de rougeur dans les yeux ou autour des yeux.

AVANT de commencer à prendre Dom-FLUVOXAMINE, dites à votre médecin ou à votre pharmacien :

- si vous avez eu une quelconque réaction allergique à un médicament, un aliment, etc.;
- tous vos troubles médicaux, y compris tout antécédent de convulsions, de troubles hépatiques ou rénaux, de troubles cardiaques ou de saignement anormal;
- tout médicament (prescrit ou non) que vous prenez présentement ou avez pris récemment, en particulier tout inhibiteur de la monoamine-oxydase (IMAO) (p. ex., sulfate de phénelzine, moclobémide), ou les autres types d'antidépresseurs, la tizanidine, la thioridazine, le pimozide, la mésoridazine, les neuroleptiques, la warfarine, le propranolol, la phénytoïne, la théophylline, le lithium, le tryptophane, la terfénadine, l'astémizole, le cisapride, les triptans utilisés dans le traitement de la migraine, le lithium, le tramadol, les médicaments contenant du tryptophane, ainsi que les médicaments visant à prévenir les convulsions (anticonvulsivants);
- si vous prenez des produits naturels ou à base de plantes médicinales (p. ex., du millepertuis);
- si vous avez des antécédents personnels ou familiaux de manie/hypomanie ou de trouble bipolaire;
- si vous avez un taux élevé ou faible de sucre dans le sang ou êtes atteint de diabète sucré;
- si vous avez un trouble de saignement ou une tendance à vous faire des ecchymoses facilement, ou si on vous a dit que vous aviez une faible numération plaquettaire;
- si on vous a dit que vous aviez un faible taux de sodium dans le sang;
- si vous avez subi une fracture récemment ou si on vous a dit que vous souffrez d'ostéoporose ou que vous présentez des facteurs de risque d'ostéoporose;
- si vous êtes enceinte, si vous prévoyez le devenir ou si vous allaitez;
- vos habitudes de consommation d'alcool et, s'il y a lieu, de drogues illicites;
- si vous conduisez un véhicule ou effectuez des tâches dangereuses dans le cadre de votre travail.

Effets sur la grossesse et les nouveau-nés

Dom-FLUVOXAMINE ne doit pas être utilisé durant la grossesse, à moins que les bienfaits attendus pour la patiente ne l'emportent sur les risques pour le fœtus.

Si vous prenez déjà Dom-FLUVOXAMINE et que vous venez d'apprendre que vous êtes enceinte, vous devez consulter votre médecin immédiatement. Vous devez également consulter votre médecin si vous prévoyez devenir enceinte. Il est très important de NE PAS arrêter votre traitement par Dom-FLUVOXAMINE sans d'abord avoir consulté votre médecin.

On a fait état de complications à la naissance commandant une prolongation de l'hospitalisation, une respiration assistée et le gavage, chez certains nouveau-nés dont la mère avait pris un ISRS (inhibiteur sélectif du recaptage de la sérotonine) ou d'autres antidépresseurs récents, comme Dom-FLUVOXAMINE, durant la grossesse. Parmi les symptômes signalés, citons des difficultés à nourrir l'enfant, des problèmes respiratoires, des vomissements, des convulsions, des variations de la température corporelle, des raideurs musculaires ou un manque de tonus musculaire, de l'agitation, une peau bleutée, de l'irritabilité, une léthargie, de la somnolence, de la difficulté à dormir et des pleurs constants.

Dans la plupart des cas, la mère avait pris un antidépresseur récent durant le troisième trimestre de sa grossesse. Ces symptômes correspondent à un effet indésirable direct de l'antidépresseur sur le bébé ou peut-être à un syndrome causé par l'arrêt brusque du médicament. Normalement, ces symptômes se résorbent avec le temps. Cependant, si votre enfant manifeste un de ces symptômes, communiquez avec votre médecin dans les plus brefs délais.

Hypertension artérielle pulmonaire persistante et prise d'antidépresseurs récents :

La prise de médicaments comme Dom-FLUVOXAMINE par la mère durant la grossesse, particulièrement durant les trois derniers mois, peut exposer le bébé à une maladie grave des poumons appelée hypertension artérielle pulmonaire persistante du nouveau-né. Peu après la naissance (dans les 24 heures qui suivent, environ), le bébé a de la difficulté à respirer : il respire trop vite et a le teint bleuâtre. Si vous observez ces symptômes chez votre bébé, communiquez immédiatement avec votre médecin.

Si vous êtes enceinte et que vous prenez un ISRS ou un antidépresseur récent, vous devez discuter avec votre médecin des risques et des avantages liés aux diverses options thérapeutiques. Il est important que vous n'arrêtiez PAS de prendre ces médicaments sans consulter d'abord votre médecin. Consultez la section EFFETS INDÉSIRABLES ET MESURES À PRENDRE pour de plus amples renseignements.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Ne prenez pas Dom-FLUVOXAMINE si vous prenez ou avez récemment pris un inhibiteur de la monoamine-oxydase (IMAO), du bleu de méthylène (intraveineux), du linézolide, de la thioridazine, de la mésoridazine, du pimozide, de la terfénadine, de l'astémizole, du cisapride, de la tizanidine ou du rameltéon (un somnifère non commercialisé au Canada).

Les médicaments susceptibles d'interagir avec Dom-FLUVOXAMINE sont notamment les suivants :

- d'autres antidépresseurs, comme des ISRS, des inhibiteurs du recaptage de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN) et certains tricycliques;
- d'autres médicaments qui influent sur la sérotonine, tels que le lithium, le tramadol, le tryptophane, le millepertuis ou les triptans (utilisés pour traiter les migraines);
- certains agents utilisés pour le traitement de la schizophrénie;
- certains médicaments destinés au traitement de la dépression bipolaire, comme le lithium;
- certains agents utilisés pour le traitement de l'épilepsie;
- certains médicaments pouvant affecter la coagulation du sang et augmenter les saignements, comme les anticoagulants oraux (p. ex., la warfarine, le dabigatran), l'acide acétylsalicylique (p. ex., Aspirin) et d'autres anti-inflammatoires non stéroïdiens (p. ex., l'ibuprofène);
- le propranolol ou d'autres agents utilisés pour le traitement de la haute tension artérielle (hypertension);
- certains médicaments utilisés pour traiter les irrégularités des battements cardiaques;
- certains médicaments pour le diabète;
- certains médicaments utilisés pour traiter certaines formes de maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC) ou d'asthme (p. ex., la théophylline);
- certains médicaments pour traiter la douleur, comme que le fentanyl (utilisé pour l'anesthésie ou pour traiter la douleur chronique), le tramadol, le tapentadol, la mépéridine, la méthadone ou la pentazocine;
- certains médicaments contre la toux, comme le dextrométhorphan;
- les sédatifs comme les benzodiazépines.

De façon générale, la consommation de boissons alcoolisées doit être réduite au minimum ou évitée complètement pendant le traitement par Dom-FLUVOXAMINE.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Dose habituelle :

- Il est très important que vous preniez Dom-FLUVOXAMINE en suivant scrupuleusement les instructions de votre médecin. En général, les gens prennent entre 100 mg et 200 mg de Dom-FLUVOXAMINE par jour pour le traitement du trouble obsessionnel-compulsif.
- Dom-FLUVOXAMINE est pris habituellement une fois par jour au coucher. Cependant, les doses dépassant 150 mg peuvent être fractionnées de sorte qu'une dose maximale de 150 mg soit prise au coucher. Les comprimés s'avalent entiers, avec de l'eau. Ne les croquez pas.

- L'établissement de la posologie efficace varie d'une personne à l'autre. C'est pour cette raison que votre médecin peut choisir d'ajuster graduellement la dose durant votre traitement.
- Comme avec tous les autres antidépresseurs, l'amélioration que vous obtiendrez avec Dom-FLUVOXAMINE est graduelle. Vous devez continuer de prendre votre médicament même si vous ne vous sentez pas mieux, car il faut parfois quelques semaines avant que votre médicament soit efficace. Continuez de prendre Dom-FLUVOXAMINE tant que votre médecin vous le recommande.
- N'augmentez ni ne diminuez jamais votre dose de Dom-FLUVOXAMINE sans que votre médecin vous l'ait conseillé.
- Ne cessez pas de prendre ce médicament sans en parler d'abord consulté votre médecin. L'arrêt soudain de la prise de ce médicament ou changement de la dose peut causer des effets indésirables désagréables (voir EFFETS INDÉSIRABLES ET MESURE À PRENDRE).
- Si vous prenez Dom-FLUVOXAMINE, évitez de prendre du millepertuis.

Attention : Ce médicament vous a été prescrit pour votre usage personnel. Ne le donnez à personne d'autre, sinon cette personne pourrait éprouver des effets indésirables susceptibles d'être graves. Si vous avez d'autres questions, adressez-vous à votre médecin ou à votre pharmacien.

Surdosage :

Si vous croyez avoir pris trop de Dom-FLUVOXAMINE, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même si vous ne présentez pas de symptômes.

Dose oubliée :

Si vous sautez une dose, n'essayez pas de la rattraper en doublant la dose la prochaine fois. Il suffit de prendre votre prochaine dose au moment prévu et d'essayer de ne plus en sauter.

EFFETS INDÉSIRABLES ET MESURES À PRENDRE

Comme tous les médicaments, Dom-FLUVOXAMINE peut causer des effets indésirables, mais vous pourriez ne pas en éprouver du tout. Chez la plupart des personnes, les effets indésirables sont le plus souvent mineurs et temporaires. Cependant, certains peuvent être graves et certains d'entre eux peuvent être reliés à la dose. Consultez votre médecin si cela vous arrive ou si vous avez d'autres effets indésirables, car il se peut que l'on doive modifier la dose.

Si vous éprouvez une réaction allergique (y compris rougeur cutanée, urticaire, démangeaisons; gonflement ou enflure des lèvres, de la langue, du visage ou de la gorge; difficulté à respirer, respiration sifflante, essoufflement, éruptions cutanées,

boursoufflures de la peau, plaies ou douleurs buccales ou oculaires) ou tout autre effet indésirable grave ou inhabituel, cessez de prendre le médicament et contactez immédiatement votre médecin.

Les effets indésirables les plus fréquents de Dom-FLUVOXAMINE comprennent les suivants :

- nausées (parfois accompagnées de vomissements);
- constipation;
- diarrhée;
- perte de l'appétit;
- malaises d'estomac;
- troubles du sommeil;
- sécheresse de la bouche;
- tremblements (tremblements incontrôlés);
- étourdissements;
- maux de tête;
- anxiété;
- nervosité;
- transpiration excessive;
- difficultés d'ordre sexuel;
- troubles urinaires.

Dom-FLUVOXAMINE ne devrait pas nuire à vos activités normales. Certaines personnes se sentent, cependant, somnolentes et ne devraient pas conduire ni faire fonctionner des machines.

Bien qu'une réduction du désir sexuel et des performances et de la satisfaction sexuelles puisse être causée par un trouble psychiatrique, elle peut aussi être associée à la prise de ce médicament.

Dom-FLUVOXAMINE peut faire augmenter votre taux d'une hormone appelée «prolactine» (qu'on mesure au moyen d'une analyse de sang). Les symptômes d'un taux élevé de prolactine peuvent inclure : chez l'homme : enflure des seins, dysfonctionnement sexuel; chez la femme : sensibilité des seins, écoulement de lait des seins, absence de règles ou autres problèmes du cycle menstruel.

Symptômes liés à l'arrêt du traitement

Communiquez avec votre médecin avant de cesser de prendre Dom-FLUVOXAMINE ou d'en réduire la posologie. Des symptômes tels qu'étourdissements, rêves anormaux, sensations inhabituelles sur la peau (sensations de brûlure, de picotement ou de fourmillement), troubles du sommeil (y compris insomnie et rêves intenses), confusion, fatigue, agitation, irritabilité, anxiété, instabilité émotionnelle, difficulté à se concentrer, maux de tête, tremblements, nausées, vomissements, diarrhée, transpiration, palpitations (batttements de coeur plus rapides) ou d'autres symptômes pourraient survenir soudainement après l'arrêt du traitement ou la réduction de la posologie de Dom-FLUVOXAMINE.

Il pourrait aussi se produire de tels symptômes si vous manquez une dose. Ces symptômes disparaissent habituellement sans

nécessiter de traitement. Appelez immédiatement votre médecin si vous avez ces symptômes ou tout autre symptôme. Votre médecin pourrait décider d'ajuster la posologie de Dom-FLUVOXAMINE afin de soulager les symptômes. Des symptômes de sevrage pourraient se manifester chez un nourrisson si la mère prend des antidépresseurs au moment de la naissance ou peu avant la naissance, ou pendant l'allaitement.

EFFETS INDÉSIRABLES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE				
Symptôme / effet		Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et faites appel à un service d'urgence médicale immédiatement
		Seulement en cas de gravité	Dans tous les cas	
Fréquent	Mouvements incontrôlables du corps et du visage		✓	
	Réactions allergiques : éruptions cutanées, urticaire, enflure, difficulté à respirer			✓
Peu fréquent	Acathisie : sentiment d'agitation et impossibilité de rester assis ou immobile		✓	
	Hallucinations : perception de voix ou sons étranges		✓	
Fréquence inconnue	Faible taux de plaquettes : ecchymoses ou saignement inhabituel de la peau ou ailleurs		✓	
Rare	Faible taux sanguin de sodium : symptômes de fatigue, faiblesse, confusion s'accompagnant de douleur, raideur, incoordination musculaires		✓	
	Saignement gastro-intestinal : vomissement de sang ou sang dans les selles			✓
	Crises convulsives : perte de connaissance avec tremblements incontrôlables			✓

EFFETS INDÉSIRABLES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE

Symptôme / effet	Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament
Trouble du foie : symptômes incluant nausées, vomissements, perte d'appétit s'accompagnant de démangeaisons, de jaunissement de la peau ou des yeux et d'urines foncées			✓
Syndrome sérotoninergique/ syndrome malin des neuroleptiques : combinaison de l'ensemble ou d'une partie des éléments suivants : confusion, agitation, transpiration, tremblements, frissons, nausées, diarrhée, vomissements, hallucinations, secousses musculaires, fréquence cardiaque accélérée, fluctuations de la pression artérielle			✓
Glaucome : douleur aux yeux, changement dans la vision, enflure ou rougeur dans les yeux ou autour des yeux			✓
Voir Mises en garde et Précautions	Changements dans les émotions ou le comportement (colère, anxiété, agitation, hostilité)	✓	
	Pensées de mort ou de suicide		✓
	Taux de sucre élevé dans le sang : besoin fréquent d'uriner, soif et faim intenses	✓	
	Faible taux de sucre dans le sang : étourdissements, manque d'énergie, somnolence	✓	

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

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Conserver dans un endroit sec entre 15 °C et 30 °C. Garder Dom-FLUVOXAMINE hors de la portée et de la vue des enfants. Tenir le contenant hermétiquement fermé. Si votre médecin vous demande d'arrêter de prendre Dom-FLUVOXAMINE, veuillez retourner les quantités restantes à votre pharmacien.

Signalement des effets secondaires

Vous pouvez contribuer à l'amélioration de l'utilisation sécuritaire des produits de santé pour les Canadiens en signalant tout effet secondaire grave ou imprévu à Santé Canada. Votre déclaration peut nous permettre d'identifier des nouveaux effets secondaires et de changer les renseignements liés à l'innocuité des produits.

3 façons de signaler :

- Faire une déclaration en ligne au [MedEffet \(www.santecanada.gc.ca/medeffet\)](http://www.santecanada.gc.ca/medeffet);
- Téléphoner au numéro sans frais 1-866-234-2345; ou
- Envoyer un formulaire de déclaration des effets secondaires du consommateur par télécopieur ou par la poste :
- Numéro de télécopieur sans frais 1-866-678-6789
- Adresse postale : Programme Canada Vigilance
Santé Canada
Indice de l'adresse : 0701E
Ottawa (Ontario)
K1A 0K9

Des étiquettes d'adresse prépayées et le formulaire sont disponibles au [MedEffet \(www.santecanada.gc.ca/medeffet\)](http://www.santecanada.gc.ca/medeffet).

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

On peut obtenir ce document et la monographie complète du produit, rédigé pour les professionnels de la santé, en communiquant avec le promoteur, Dominion Pharmacal, au 1-888-550-6060.

Ce dépliant a été rédigé par
Dominion Pharmacal
Montréal, Québec
H4P 2T4

Dernière révision : 07 octobre 2016