

## MONOGRAPHIE DE PRODUIT

### **PrFLUVOXAMINE**

Maléate de fluvoxamine en comprimés

50 mg et 100 mg

Antidépresseur, agent antiobsessionnel

**Apotex inc.  
150 Signet Drive  
Toronto (Ontario)  
M9L 1T9**

**DATE DE RÉVISION :**  
19 mars 2020

**Numéro de contrôle : 235810**

## Table des matières

<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....</b>	<b>3</b>
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 .....	18
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION .....	26
SURDOSAGE.....	28
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE .....	28
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ .....	30
FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT .....	31
<b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....</b>	<b>32</b>
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....	32
ESSAIS CLINIQUES .....	33
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE .....	33
TOXICOLOGIE.....	36
RÉFÉRENCES.....	44
<b>PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LES CONSOMMATEURS.....</b>	<b>48</b>

## FLUVOXAMINE

Comprimés de maléate de fluvoxamine

### PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

#### RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme pharmaceutique et concentration	Ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimés à 50 mg et 100 mg	Cire de carnauba, dioxyde de titane, hydroxypropylméthylcellulose, mannitol, polydextrose, polyéthylène glycol et stéarate de magnésium.

#### INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

FLUVOXAMINE est indiqué aux fins suivantes :

- Dépression :

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 à 6 semaines) dans le cadre d'études contrôlées. Le médecin qui choisit d'utiliser le maléate de 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 et 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 fluvoxamine en emploi prolongé (pendant plus de 10 semaines) au cours d'études contrôlées. Le médecin qui choisit d'utiliser le maléate de 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 FLUVOXAMINE chez ces patients.

### Pédiatrie (< 18 ans)

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, à l'un des ingrédients de la préparation ou à un composant du contenant. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, voir la section **FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**.
- Administration de 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 évoquant le syndrome sérotoninergique ou le syndrome malin des neuroleptiques.

On doit attendre au moins deux semaines après l'arrêt d'un traitement par un IMAO avant d'entreprendre un traitement par FLUVOXAMINE. De même, on doit attendre deux semaines après l'arrêt d'un traitement par 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 terfénadine, d'astémizole ou de cisapride en concomitance avec 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 démontré que 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 terfénadine, de l'astémizole et du cisapride peuvent également augmenter lorsque ces derniers sont administrés en même temps que FLUVOXAMINE (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

- Administration de tizanidine en concomitance avec FLUVOXAMINE (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).
- Administration de 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**

#### **Enfants : données d'études cliniques contrôlées par placebo**

- Selon de récentes analyses de bases de données issues d'études cliniques contrôlées par 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, comparativement 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 enfants : données supplémentaires**

- On a fait état, dans certaines études cliniques et rapports de pharmacovigilance au sujet des ISRS et d'autres antidépresseurs plus récents, tant chez des enfants que chez 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 émotionnels et comportementaux de type agitation.**

#### **Jeunes adultes (de 18 à 24 ans) :**

Une récente méta-analyse menée par la FDA sur les études cliniques contrôlées par placebo ayant porté sur les antidépresseurs administrés à des patients adultes âgés de 18 à 24 ans et souffrant de troubles psychiatriques a montré un risque accru de comportements suicidaires chez les patients prenant des antidépresseurs, comparativement à ceux qui recevaient un placebo.

### Acathisie/Agitation psychomotrice

L'utilisation de 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 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 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 noradréline (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 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 provenant d'études d'observation, il y aurait une corrélation entre l'administration d'ISRS ou d'IRSN et une faible densité minérale 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 ou un IRSN, y compris FLUVOXAMINE, ait un effet sur la densité minérale osseuse, ce qui devrait être pris sérieusement en considération chez les patients atteints d'ostéoporose ou présentant d'autres facteurs de risque important 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 ou promédicaments métabolisés par les isoenzymes CYP1A2, CYP3A4 et CYP2C et qui ont un faible indice thérapeutique (p. ex., la théophylline, la tacrine, la mexilétine et la clozapine [substrats du CYP1A2], la carbamazépine, la méthadone, la cyclosporine et le sildénafil [substrats du CYP3A4], la phénytoïne et la warfarine [substrats du CYP2C]). Les patients à qui l'on administre de telles associations doivent faire l'objet d'une surveillance étroite et, au besoin, il est conseillé d'ajuster la posologie de ces médicaments (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

FLUVOXAMINE n'est pas recommandé chez les patients qui prennent des promédicaments métabolisés en leurs métabolites actifs par la CYP1A2 ou la CYP2C19, comme l'antiplaquettaire clopidogrel, car une réduction cliniquement importante des concentrations du médicament est prévue.

Il est possible que les inhibiteurs de la CYP1A2 (par ex., la fluvoxamine) affectent les concentrations circulantes de l'antineoplasique bendamustine et ses métabolites actifs. Chez les patients qui reçoivent de la bendamustine, on doit administrer FLUVOXAMINE avec prudence, ou envisager un autre traitement.

**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. Dans le cadre des études de précommercialisation, on a systématiquement exclu les patients présentant ces affections.

**Dépendance/tolérance**

**Arrêt du traitement par FLUVOXAMINE**

Lorsqu'on interrompt le traitement, une surveillance des patients s'impose au cas où des symptômes susceptibles d'être liés à l'arrêt du médicament se manifesteraient (p. ex., étourdissements, rêves anormaux, troubles sensoriels [y compris paresthésie et sensations de décharge 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 pouvant être cliniquement significatifs) (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 manifestent 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 oublié une dose par mégarde. Dans la mesure du possible, on recommande de réduire graduellement la posologie sur une période de plusieurs semaines 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 FLUVOXAMINE jusqu'à l'accouchement ou jusqu'à peu de temps avant l'accouchement, le nouveau-né pourrait présenter des symptômes de sevrage (voir aussi **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Fertilité, femmes enceintes et nouveau-nés**).

### **Système endocrinien et métabolisme**

#### **Perturbation de la maîtrise glycémique**

La maîtrise glycémique 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 de la maîtrise glycémique, ainsi que chez des patients n'ayant pas présenté de tels 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 sucré qui reçoivent FLUVOXAMINE.

### **Hématologie**

#### **Saignements anormaux**

Les ISRS et les inhibiteurs du recaptage de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN), y compris le maléate de 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 rapports de cas et des études épidémiologiques (protocole avec cas témoins et cohortes) ont mis en évidence un lien 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 maléate de 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 le maléate de fluvoxamine a rarement entraîné une augmentation des enzymes hépatiques, habituellement symptomatique. Le cas échéant, il faut interrompre l'administration de FLUVOXAMINE.

## Système nerveux

### Convulsions

Il existe un risque 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, cette substance 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 le maléate de 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 FLUVOXAMINE si des convulsions surviennent 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 par maléate de fluvoxamine, plus particulièrement lors de l'administration du médicament en association avec d'autres agents sérotoninergiques et(ou) neuroleptiques ou antipsychotiques. Étant donné que ces syndromes peuvent mettre la vie du patient en danger, on devrait interrompre l'administration de FLUVOXAMINE et entreprendre un traitement symptomatique de soutien s'il survient un ensemble 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, 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 réversible non sélectif, et le chlorure de méthylthioninium [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'un véhicule ou l'exécution de tâches dangereuses, jusqu'à ce que les patients soient raisonnablement sûrs que le traitement par FLUVOXAMINE n'entraîne pas d'effets négatifs.

## **Ophthalmologie**

### **Glaucome à angle étroit**

À l'instar des autres antidépresseurs, 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.

## **Psychiatrie**

### **Suicide/idées suicidaires ou aggravation clinique**

Le risque de suicide inhérent à la dépression et à d'autres troubles mentaux peut subsister jusqu'à l'obtention d'une rémission significative. 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 qui courent un risque élevé de suicide. Les patients qui ont des antécédents d'événements liés au suicide et ceux qui ont des idées suicidaires dans une mesure importante 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 de 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 du FLUVOXAMINE commande la prudence chez les patients ayant des antécédents de manie ou d'hypomanie. Il faut interrompre le traitement par l' FLUVOXAMINE chez un patient qui entre dans une phase de manie.

### **Électrochoc**

L'innocuité et l'efficacité de l'administration concomitante de maléate de fluvoxamine et d'un traitement par électrochoc n'ont pas fait l'objet d'études; par conséquent, la prudence s'impose.

### **Fonction rénale**

#### **Hyponatrémie**

Comme avec d'autres ISRS, l'hyponatrémie a rarement été signalée et a semblé réversible après l'arrêt du traitement par maléate de fluvoxamine. Certains cas étaient même peut-être dus au syndrome d'antidiurèse inappropriée (*SIAD– syndrome of inappropriate antidiuresis*). 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 susceptibles de présenter une hyponatrémie. L'abandon du traitement par 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 toxicologiques 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, Études de reproduction). Des données obtenues chez les animaux ont montré que 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.**

**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 FLUVOXAMINE.**

## Femmes enceintes et nouveau-nés

On n'a pas encore établi l'innocuité de maléate de fluvoxamine pendant la grossesse. On ne doit donc pas administrer 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 FLUVOXAMINE jusqu'à l'accouchement ou jusqu'à peu de temps avant l'accouchement, le nouveau-né pourrait présenter des symptômes de sevrage.

### Complications suivant une exposition aux ISRS vers la fin du troisième trimestre

Des rapports de pharmacovigilance indiquent que chez certains nouveau-nés exposés au maléate de fluvoxamine, aux ISRS (inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine) ou à d'autres antidépresseurs plus récents vers la fin du troisième trimestre, sont survenues 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 les événements suivants : détresse respiratoire, cyanose, apnée, convulsions, température instable, troubles de l'alimentation, vomissements, hypoglycémie, hypotonie, hypertonie, hyperréflexie, tremblements, énervement, irritabilité et pleurs incessants. 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 correspondent au syndrome sérotoninergique (voir **MISES EN GARDE ET PRECAUTIONS, Système nerveux, Syndrome sérotoninergique/syndrome malin des neuroleptiques**). Lorsqu'il traite une femme enceinte par FLUVOXAMINE, le médecin devrait évaluer minutieusement les bienfaits du traitement pour la mère et le risque pour le fœtus (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

### Risque d'hypertension pulmonaire persistante du nouveau-né (HPPN) et exposition aux ISRS

Des études épidémiologiques sur l'hypertension pulmonaire persistante chez le nouveau-né ont montré que la prise d'ISRS (y compris maléate de fluvoxamine) durant la grossesse, particulièrement en fin de grossesse, a été associée à un risque accru d'hypertension pulmonaire persistante chez le nouveau-né. La fréquence d'HPPN 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 néonatale importants. Lors d'une étude cas-témoin rétrospective menée chez 377 femmes ayant donné naissance à des bébés atteints d'HPPN et chez 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<sup>e</sup> 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'HPPN de 2,4 (IC à 95 % : 1,2 à 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 % : 1,2 à 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 maléate de 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 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 l'innocuité ni l'efficacité du médicament chez les enfants de moins de 18 ans. L'usage de 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 FLUVOXAMINE chez ces patients.

## **EFFETS INDÉSIRABLES**

### **Aperçu des 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 par maléate de fluvoxamine dans le cadre d'études cliniques contrôlées.

### **Effets indésirables du médicament observés au cours des essais 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 d'un médicament qui sont tirés d'études cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des événements indésirables liés au médicament et pour l'estimation des taux.*

Dans les études cliniques, les effets indésirables les plus fréquents associés à l'administration de maléate de fluvoxamine et observés 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 du 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

Au cours d'études cliniques contrôlées menées en Amérique du Nord, 22 % des 1 087 patients présentant un TMD ou un TOC traités par le maléate de fluvoxamine ont abandonné le traitement en raison d'effets indésirables. Les effets indésirables ayant entraîné l'abandon du traitement chez au moins 2 % des patients recevant le maléate de fluvoxamine sont les suivants : nausées (9 %), insomnie (4 %), somnolence (4 %), céphalées (3 %) et asthénie, vomissements, nervosité et étourdissements (2 % dans chaque cas).

### Fréquence des effets indésirables

Les effets indésirables survenus chez au moins 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 au **Tableau 1** pour chaque indication.

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

Pourcentage de patients ayant signalé des effets indésirables				
	Dépression		TOC	
Système, appareil ou organe/effet indésirable	Fluvoxamine (n = 222)	Placebo (n = 192)	Fluvoxamine (n = 160)	Placebo (n = 160)
<b>Système nerveux</b>				
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	–	–
Dépression	4	4	6	4
Nervosité	2	2	16	5
Anxiété	2	2	9	7
Baisse de libido	–	–	8	2
Pensées anormales	–	–	7	4
<b>Appareil digestif</b>				
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
<b>Organisme entier</b>				
Céphalée	22	19	20	24
Douleur	6	4	4	1
Asthénie	5	3	29	9
Infection	–	–	11	9

Pourcentage de patients ayant signalé des effets indésirables				
	Dépression		TOC	
Système, appareil ou organe/effet indésirable	Fluvoxamine (n = 222)	Placebo (n = 192)	Fluvoxamine (n = 160)	Placebo (n = 160)
Douleur abdominale	4	4	6	8
Syndrome grippal	–	–	5	4
<b>Peau</b>				
Transpiration accrue	11	13	7	2
<b>Appareil respiratoire</b>				
Pharyngite	–	–	6	5
Rhinite	1	3	6	2
<b>Organes des sens</b>				
Trouble de l'accommodation	6	6	–	–
Altération du goût	3	3	5	0
<b>Appareil génito-urinaire</b>				
Fréquence urinaire	2	2	5	1
Éjaculation anormale	1	0	18 <sup>+</sup>	0

\* L'ajustement posologique au début de l'étude a varié entre les études sur la dépression et sur le TOC. Dans celles sur la dépression, le maléate de fluvoxamine a été administré à raison de 50 mg le jour 1, 100 mg le jour 2 et 150 mg le jour 3, puis ajusté selon la réponse du patient. Dans les études sur le TOC, le maléate de fluvoxamine a été administré à raison de 50 mg des jours 1 à 4, 100 mg des jours 5 à 8 et 150 mg des jours 9 à 14, puis la dose a été ajustée selon la réponse du patient.

<sup>+</sup> 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 (survenus chez > 1 %, mais < 10 % des patients) 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, entre autres, les réactions suivantes : étourdissements, rêves anormaux, troubles sensoriels (y compris paresthésie et sensations de décharge 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 pouvant être cliniquement significatifs. On a décrit des cas isolés de symptômes de sevrage chez le nouveau-né après l'utilisation de maléate de fluvoxamine à la fin de la grossesse (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Dépendance/tolérance, Arrêt du traitement par 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 manifestent 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 oublié une dose par mégarde.

La surveillance des patients est de rigueur en cas de survenue de ces symptômes ou de tout autre symptôme. Dans la mesure du possible, on recommande de réduire graduellement la posologie sur une période de plusieurs semaines 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 au cours des essais cliniques (< 1 %)**

Au cours des études menées avant et après la commercialisation, 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, qu'ils soient liés ou non au médicament, sauf ceux qui sont trop vagues pour être utiles.

De plus, les effets indésirables sont classés par système, appareil ou organe 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 chez au moins 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 plusieurs effets indésirables. On doit souligner que même si ces effets indésirables sont survenus pendant le traitement par le 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 : hyperacousie. Rares : surdité, douleur auriculaire.
Troubles oculaires :	Peu fréquents : vision anormale, amblyopie. Rares : trouble de l'accommodation, blépharite, conjonctivite, diplopie, sécheresse oculaire, douleur oculaire, trouble lacrymal, mydriase, photophobie.
Troubles gastro-intestinaux :	Peu fréquents : colite, dysphagie, éructation, flatulences, gastrite, gastroentérite, soif. 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.
Troubles généraux et réactions au point d'administration :	Peu fréquents : blessure accidentelle, réaction allergique, douleur thoracique, frissons, fièvre, syndrome grippal, douleur, pâleur, œdème périphérique. Rares : frissons, œdème, fièvre, œdème du visage, sensation de gueule de bois, raideur de la nuque, surdosage, douleur pelvienne, parosmie, perte du goût.



Troubles hépatobiliaires :	Rares : douleur biliaire, hépatite, ictère, anomalies des épreuves de la 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	Peu fréquents : augmentation de l'appétit, perte de poids. Rares : intolérance à l'alcool, déshydratation, obésité.
Troubles musculosquelettiques et 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, apathie, ataxie, confusion, accident vasculaire cérébral, 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	Peu fréquents : éjaculation anormale, impuissance,

affections mammaires :	métrorragie. Rares : aménorrhée, douleur mammaire, 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, alopécie, 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 du produit**

Des déclarations spontanées ne provenant pas d'études cliniques, mais émises après la commercialisation, font état des effets indésirables suivants : galactorrhée, photosensibilité, syndrome de Stevens Johnson/nécrolyse épidermique toxique, alopécie, 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 FLUVOXAMINE** et **Hématologie**, **Saignements anormaux**).

On a signalé des cas d'idées et de comportement suicidaires pendant un traitement par maléate de fluvoxamine ou peu après l'arrêt du traitement. Dans de rares cas, 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 importantes**

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

- **Pimozide : Voir CONTRE-INDICATIONS.**

## Aperçu

### **Biotransformation du maléate de fluvoxamine**

La fluvoxamine est principalement métabolisée par l'isoenzyme CYP2D6. Le CYP2D6 est responsable du métabolisme de substrats tels que 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 flécaïnide). Selon des données d'essais *in vitro*, le maléate de fluvoxamine est un inhibiteur relativement faible du 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 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 posologie doit être réduite si nécessaire.

Dans le cas de certains médicaments, l'administration concomitante de FLUVOXAMINE n'est peut-être pas recommandée. Ceci s'applique particulièrement aux médicaments ayant un faible indice thérapeutique (Tableau 2), ainsi qu'aux promédicaments métabolisés en leurs métabolites actifs par la CYP1A2 or CYP2C19 (tels que la bendamustine et le clopidogrel), car une réduction des concentrations médicamenteuses est prévue (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités**).

### **Inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO)**

FLUVOXAMINE ne doit pas être utilisé en concomitance avec un IMAO, y compris le linézolide (un antibiotique qui est un IMAO réversible non sélectif) et le chlorure de méthylthioninium (bleu de méthylène), un colorant thiazinique, en raison d'un risque de syndrome sérotoninergique. Le maléate de 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 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 de l'intervalle QTc lié à la dose, associé à une arythmie ventriculaire grave, telle que l'arythmie de 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 FLUVOXAMINE en association avec la thioridazine. Par conséquent, il ne faut pas administrer le maléate de 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 démontré que le maléate de fluvoxamine faisait augmenter les concentrations plasmatiques du pimozide. Par conséquent, l'administration concomitante de pimozide et de 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 le CYP3A4. Le maléate de fluvoxamine étant un inhibiteur connu du 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 maléate de 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 de maléate de fluvoxamine a entraîné une augmentation significative de l'exposition à la tizanidine (ASC). L'emploi de maléate de FLUVOXAMINE et de tizanidine en association est contre-indiqué en raison du risque d'hypotension cliniquement significative durant l'administration concomitante (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

### **Rameltéon**

L'administration de comprimés de maléate de fluvoxamine à raison de 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 concomitant de maléate de fluvoxamine et de rameltéon est contre-indiqué en raison de l'augmentation significative de la concentration plasmatique du rameltéon et de l'exposition (ASC) au rameltéon durant l'administration concomitante (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

### **Agents sérotoninergiques**

Étant donné le mécanisme d'action du maléate de fluvoxamine et la possibilité d'un syndrome sérotoninergique, la prudence est de mise quand le maléate de 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 5HT<sub>1</sub>)**

Des cas de syndrome sérotoninergique pouvant menacer le pronostic vital 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 le maléate de 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 le FLUVOXAMINE (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hématologie, 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 capables 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 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**

FLUVOXAMINE peut intensifier les effets de l'alcool et accroître l'altération psychomotrice.

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

## Interactions médicament-médicament

**Tableau 2 : Interactions médicament-médicament établies ou possibles**

Classe pharmacologique	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 concomitante de maléate de fluvoxamine. Alprazolam et diazépam (voir Substrats du 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 le maléate de fluvoxamine.
Substrats du CYP1A2 : antidépresseurs tricycliques (p. ex., clomipramine, imipramine, amitriptyline) et neuroleptiques (p. ex., clozapine, olanzapine, quétiapine)		On a signalé une augmentation des concentrations plasmatiques, antérieurement à l'état d'équilibre, d'antidépresseurs tricycliques et de neuroleptiques, qui sont métabolisés en grande partie par le CYP1A2, chez les patients qui prenaient aussi du maléate de fluvoxamine.	L'administration concomitante de FLUVOXAMINE et de substrats du CYP1A2 doit être surveillée de près. Une diminution de la dose de ces médicaments doit être envisagée si un traitement par FLUVOXAMINE est instauré.
Substrats du CYP1A2 ayant un faible indice thérapeutique (p. ex., tacrine, théophylline, mexilétine, clozapine)	ÉC (tacrine)	<p>Une interaction cliniquement significative peut survenir avec les substrats du CYP1A2 ayant un faible indice thérapeutique.</p> <p>L'adjonction d'une dose 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 <math>C_{max}</math> et de l'ASC de la tacrine de 5 à 8 fois supérieures, respectivement, à celles obtenues avec la tacrine</p>	L'administration concomitante de 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.

Classe pharmacologique	Réf.	Effet	Commentaire clinique
		administrée seule.	
Substrats du CYP2C ayant un faible indice thérapeutique (p. ex., diazépam, phénytoïne, warfarine)	É (phénytoïne)	<p>Le maléate de fluvoxamine aurait pour effet d'inhiber les substrats du CYP2C et ainsi, il pourrait entrer en interaction avec les substrats du CYP2C. Une interaction cliniquement significative peut survenir avec les substrats du CYP2C ayant un faible indice thérapeutique, comme la phénytoïne ou la warfarine.</p> <p>La clairance du diazépam et celle de son métabolite actif, le N-desméthyldiazépam, ont été réduites lorsque le maléate de fluvoxamine était administré en concomitance.</p> <p>Warfarine (voir Warfarine dans ce tableau).</p>	<p>L'administration concomitante de 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 du CYP3A4 (p. ex., alprazolam, diltiazem)	ÉC (alprazolam, diltiazem)	<p>Le maléate de fluvoxamine étant un inhibiteur connu du CYP3A4, il peut donc entrer en interaction avec les substrats du CYP3A4.</p> <p>Une 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 concomitance avec du maléate de fluvoxamine jusqu'à ce que ceux-ci atteignent l'état d'équilibre, les concentrations plasmatiques et la valeur d'autres paramètres pharmacocinétiques (ASC, C<sub>max</sub>, t<sub>1/2</sub>) de l'alprazolam étaient 2 fois supérieures à celles observées lorsque l'alprazolam était administré seul; sa clairance s'en trouvait réduite d'environ 50 %.</p>	<p>L'administration concomitante de FLUVOXAMINE et de substrats du CYP3A4 doit être surveillée de près. Une diminution de la dose de ces médicaments doit être envisagée si un traitement par 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 FLUVOXAMINE.</p>
Substrats du CYP3A4 ayant un faible indice thérapeutique (carbamazépine,	É (cyclosporine, carbamazépine, méthadone)	Une interaction cliniquement significative peut survenir avec les substrats du CYP3A4 ayant un faible indice thérapeutique.	L'administration concomitante de FLUVOXAMINE et de médicaments ayant un faible indice thérapeutique doit faire

<b>Classe pharmacologique</b>	<b>Réf.</b>	<b>Effet</b>	<b>Commentaire clinique</b>
méthadone, cyclosporine et sildénafil)	ÉC (sildénafil)	On a constaté une augmentation significative du rapport concentration plasmatique/dose de méthadone lors de l'administration concomitante de maléate de fluvoxamine.	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 digoxine.	Aucun ajustement posologique n'est nécessaire.
Lansoprazole	ÉC	Les inhibiteurs de la CYP2C19, comme la fluvoxamine, augmenteraient probablement l'exposition générale au lansoprazole.	On doit décourager l'emploi de FLUVOXAMINE chez les patients qui prennent du lansoprazole.
Oméprazole	T	L'inhibiteur multi-P450 fluvoxamine, qui inhibe tant la CYP3A4 que la CYP2C19, a donné lieu à des augmentations de l'ASC de l'oméprazole par un facteur de 5,6 chez les MR (métaboliseurs rapides) de la CYP2C19 et de 6,3 chez ceux dont le génotype était inconnu.	On doit décourager l'emploi de FLUVOXAMINE chez les patients qui prennent de l'oméprazole.
Promédicament : Clopidogrel	ÉC, T	Puisque le clopidogrel est métabolisé en son métabolite actif principalement par la CYP2C19, l'emploi de médicaments qui inhibent l'activité de ces enzymes (p. ex. la fluvoxamine) pourrait possiblement réduire les concentrations médicamenteuses du métabolite actif du clopidogrel. La pertinence clinique de cette interaction est incertaine	On doit décourager l'emploi de FLUVOXAMINE chez les patients qui prennent du clopidogrel.
Promédicament : Bendamustine	T	Les concentrations circulantes de bendamustine et de ses métabolites actifs pourraient être affectées par les inhibiteurs de la CYP1A2 (p. ex., la fluvoxamine).	Chez les patients qui prennent de la bendamustine, on doit administrer FLUVOXAMINE avec prudence ou envisager d'autres traitements.
Propranolol et autres bêtabloquants	É (propranolol) ÉC (aténolol)	Les concentrations plasmatiques du propranolol augmentent lorsque ce médicament est	Il est recommandé de réduire la dose initiale du propranolol et de faire preuve de prudence lors de la



Classe pharmacologique	Réf.	Effet	Commentaire clinique
		<p>associé au maléate de fluvoxamine; on a observé une augmentation quintuplée des concentrations plasmatiques de propranolol lors d'études sur les interactions.</p> <p>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.</p>	<p>l'ajustement de la dose.</p> <p>Aucun ajustement posologique n'est recommandé avec l'aténolol.</p>
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 FLUVOXAMINE et après son interruption.
Valproate/acide valproïque	T	Étant donné que le valproate/l'acide valproïque est métabolisé presque complètement par le foie, l'emploi de fluvoxamine, inhibant les cytochromes CYP2C19, 1A2, 2C9 et 3A4 peut entraîner des augmentations des concentrations médicamenteuses.	On doit faire preuve de prudence si un traitement concomitant par FLUVOXAMINE s'avère nécessaire.
Warfarine	ÉC	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]). Une altération des effets des anticoagulants, y compris une augmentation des saignements, a	Il faut suivre de près les patients qui prennent de la warfarine et chez qui l'on amorce ou interrompt un traitement par FLUVOXAMINE (voir <b>MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hématologie, Saignements anormaux</b> ).

Classe pharmacologique	Réf.	Effet	Commentaire clinique
		été signalée lorsqu'un ISRS ou un IRSN était administré avec la warfarine.	

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 du maléate de 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-herbe 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 pourraient avoir pour effet d'augmenter les effets indésirables.

## **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**

### **Considérations posologiques**

- **L' 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 l' FLUVOXAMINE**

On a fait état de symptômes associés à l'interruption du traitement par le 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.

Dans la mesure du possible, on recommande de réduire graduellement la dose sur une période de plusieurs semaines 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 FLUVOXAMINE et EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables suivant l'arrêt du traitement [ou la réduction de la dose]**).

- **Emploi chez les enfants**

On n'a pas établi l'innocuité ni l'efficacité de 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 indiquent que chez certains nouveau-nés exposés au maléate de fluvoxamine, aux ISRS ou à d'autres antidépresseurs plus récents vers la fin du troisième trimestre, sont survenues 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 par FLUVOXAMINE, le médecin doit soupeser soigneusement les risques et les bienfaits possibles du traitement. Il pourrait envisager de réduire progressivement la dose de FLUVOXAMINE pendant le troisième trimestre.

- **Emploi chez les personnes âgées**

En raison de l'expérience clinique limitée chez les patients âgés, on recommande la prudence lors de l'administration de 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 par 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 le patient oublie une dose, il doit prendre la prochaine dose au moment prévu.

### **Administration**

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

## **SURDOSAGE**

### **Symptômes**

Depuis la commercialisation 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 de maléate de fluvoxamine (pris seul) la plus faible ayant été associée à un décès est d'environ 1 800 mg. La dose connue de maléate de fluvoxamine la plus élevée ayant 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'influer sur l'issue thérapeutique pour le patient.

Les symptômes de surdosage 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 large volume de distribution du maléate de fluvoxamine, une diurèse forcée ou une dialyse ont peu de chances d'être bénéfiques.

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

## **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**

### **Mode d'action**

Les effets antidépresseurs et antiobsessionnels du 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 sélectifs du recaptage de la sérotonine, le maléate de fluvoxamine a montré une très faible affinité *in vitro* pour les récepteurs adrénergiques  $\alpha_1$ ,  $\alpha_2$ ,  $\beta_1$ , les récepteurs dopaminergiques de type 2, histaminiques de type 1, sérotoninergiques de type 1, sérotoninergiques de type 2 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 l'administration d'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 à l'état d'équilibre en 10 à 14 jours. Le profil pharmacocinétique chez les personnes âgées est semblable à celui observé chez des patients plus jeunes.

Dans une étude de proportionnalité des doses portant sur le maléate de fluvoxamine administré à raison de 100, 200 et 300 mg/jour pendant 10 jours consécutifs à 30 volontaires normaux, on a constaté l'atteinte de concentrations plasmatiques à l'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 du maléate de 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.

### **Biotransformation**

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 du CYP1A2 et du CYP2C19. Une inhibition modérée de l'activité du CYP2C9, du CYP2D6 et du CYP3A4 a également été observée.

### **Excrétion**

Après l'administration d'une dose orale de maléate de fluvoxamine 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**

L' FLUVOXAMINE n'est pas indiqué chez les patients âgés de moins de 18 ans (voir **INDICATIONS ET UTILISATION 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 d' FLUVOXAMINE chez ces patients (voir **INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE**).

#### **Insuffisance hépatique**

Le métabolisme de la fluvoxamine est altéré 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 un contenant hermétique, à l'abri de la lumière et de l'humidité, à température ambiante (15 °C à 30 °C).

## **FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**

FLUVOXAMINE (maléate de fluvoxamine) en comprimés à 50 mg : Chaque comprimé pelliculé blanc, rond et biconvexe, portant l'inscription « NU » d'un côté et « 50 » de l'autre, contient 50 mg de maléate de fluvoxamine. Offert en bouteilles de 100 comprimés.

FLUVOXAMINE en comprimés à 100 mg : Chaque comprimé pelliculé blanc, ovale et biconvexe, présentant une rainure et portant l'inscription « NU » d'un côté et « 100 » de l'autre, contient 100 mg de maléate de fluvoxamine. Offert en bouteilles de 100 comprimés.

### **Liste des ingrédients non médicinaux**

Chaque comprimé FLUVOXAMINE à 50 mg contient 50 mg de maléate de fluvoxamine ainsi que les ingrédients non médicinaux suivants : Cire de carnauba, dioxyde de titane, hydroxypropylméthylcellulose, mannitol, polydextrose, polyéthylène glycol et stéarate de magnésium.

Chaque comprimé FLUVOXAMINE à 100 mg contient 100 mg de maléate de fluvoxamine ainsi que les ingrédients non médicinaux suivants : Cire de carnauba, dioxyde de titane, hydroxypropylméthylcellulose, mannitol, polydextrose, polyéthylène glycol et stéarate de magnésium.





## ESSAIS CLINIQUES

### Biodisponibilité comparative

Une étude standard de biodisponibilité comparative croisée à répartition aléatoire a été menée auprès de 18 volontaires adultes de sexe masculin en bonne santé et à jeun, après administration d'une dose orale unique (1 comprimé à 100 mg) de FLUVOXAMINE fabriqué par Apotex inc. ou de Luvox<sup>®</sup> fabriqué par Solvay Kingswood. Les paramètres pharmacocinétiques moyens mesurés chez les 16 sujets ayant complété l'étude sont présentés au tableau ci-dessous :

Résumé des études de biodisponibilité comparative Fluvoxamine (dose : 1 × 100 mg) D'après les données d'observation			
Paramètre	Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV en %)		Rapport des moyennes géométriques (%)
	Fluvoxamine	Luvox <sup>®†</sup>	
ASC <sub>T</sub> (ng•h/mL)	652,6 774,2 (57,6)	612,8 780,7 (67,1)	106
ASC <sub>I</sub> (ng•h/mL)	751,4 883,3 (55,8)	735,8 904,6 (63,0)	102
C <sub>max</sub> (ng/mL)	31,69 34,44 (41,0)	29,73 32,44 (42,0)	107
T <sub>max</sub> (h)*	5,00 (22,59)	5,00 (26,94)	
t <sub>½</sub> (h)*	15,81 (26,38)	16,37 (29,20)	
* Moyennes arithmétiques (CV en %). Les valeurs de la t <sub>max</sub> sont des médianes. † Luvox <sup>®</sup> , fabriqué par Solvay Kingswood Inc., a été acheté au Canada.			

## PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

### Pharmacologie animale

#### Pharmacodynamie

Lors d'une série d'essais *in vitro* et *in vivo* sur des animaux, on a constaté que le maléate de fluvoxamine avait pour principal effet pharmacologique la capacité de potentialiser les effets de la sérotonine en bloquant le mécanisme de transport membranaire responsable du recaptage de la sérotonine neuronale. La fluvoxamine s'est révélée efficace pour 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. Par suite de cette interférence avec le mécanisme de recaptage de la sérotonine neuronale, la fluvoxamine a entraîné un ralentissement du renouvellement de la sérotonine dans le cerveau. Les effets du 5-hydroxytryptophane chez la souris et le lapin ont été intensifiés. Chez le rat et la souris, la fluvoxamine administrée en association avec des inhibiteurs de la monoamine oxydase (avec le tryptophane chez le rat), a entraîné sur le comportement des effets analogues à ceux induits par la sérotonine. Les études sur la liaison aux récepteurs ont montré que la fluvoxamine est pratiquement dépourvue d'affinité pour les récepteurs cholinergiques, histaminergiques, adrénergiques, dopaminergiques et sérotoninergiques.

Contrairement aux antidépresseurs tricycliques, la 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 fluvoxamine.

Les effets pharmacologiques de la fluvoxamine observés dans d'autres études menées sur les animaux confirment que la fluvoxamine potentialise les effets de la sérotonine. La fluvoxamine a diminué le sommeil paradoxal chez le rat et le chat, et a réduit la consommation de nourriture chez le rat. L'administration intrapéritonéale de 10 mg/kg à des chats confinés n'a pas provoqué de syndrome semblable à celui induit par le diéthylamide de l'acide lysergique (LSD), mais a augmenté le comportement actif.

L'étude de l'activité parasympholytique de la 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 le 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'oxotrimorine ni les effets sur le comportement induit par la pilocarpine chez la souris. Ces résultats confirment que la fluvoxamine est susceptible d'entraîner des effets anticholinergiques dans le système nerveux périphérique ou central.

La capacité de la 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. La fluvoxamine administrée 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 à la 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 la fluvoxamine administrée 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 cardiovasculaires (et respiratoires) après l'administration de fluvoxamine.

La fluvoxamine administrée par voie orale (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 bolus intraveineux à des chats; 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 en état de conscience, on a observé des perturbations de l'ECG uniquement à des doses quasi létales. Chez les chiens, la seule anomalie d'ECG notée après une injection intraveineuse de fluvoxamine a été un léger allongement de l'intervalle QT 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 tranylcypromine) a exacerbé des symptômes sérotoninergiques; on a également constaté une augmentation des effets déprimeurs des benzodiazépines et du butabarbital lors de leur 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 l' $\alpha$ -métyldopa.

### **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 1 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 était 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 effectués chez la souris, le rat et le chien :

ESPÈCE	SEXE	VOIE D'ADMINISTRATION	DL <sub>50</sub> (mg/kg) (Intervalle de confiance à 95 %)
Souris	M	orale	1 100 (550-2 200)
	F	orale	1 330 (737-2 410)
	M et 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 et F	orale	> 464

Les principaux symptômes de toxicité aiguë notés chez la souris et le rat à la suite de l'administration orale de 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. La nécropsie 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 auxquels on avait administré le médicament par voie intraveineuse indiquaient un effet sur les systèmes nerveux central et autonome, le tonus musculaire et l'état de 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 menées chez le hamster, 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 baisse de la masse relative de la rate. Parmi les autres effets observés avec les trois composés, on note une diminution du gain pondéral corporel et 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 menée chez le hamster, au cours de laquelle on a administré des doses de 0, 9, 36, 142 et 432 mg/kg/jour de fluvoxamine par voie orale, a duré 30 jours. Le gain pondéral corporel et la consommation de nourriture ont été nettement inférieurs 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 lié 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, ainsi 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 la fréquence 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 d'animaux 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 à la dose de 200 mg/kg de fluvoxamine, on a remarqué une diminution liée à la dose, tant sur le plan du gain pondéral corporel 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 du gain pondéral corporel chez les femelles du groupe ayant reçu 150 mg/kg et les mâles du groupe ayant reçu 300 mg/kg. En outre, la consommation d'eau 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 le poids 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 menée chez des souris d'une autre souche. On a noté une augmentation significative du gain pondéral corporel 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 le poids hépatique a aussi nettement augmenté chez les mâles ayant reçu 300 mg/kg et chez les souris des deux sexes dans le groupe traité 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 traités à 300 mg/kg et à 600 mg/kg.

Les effets toxiques de l'administration orale de fluvoxamine chez la souris 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 du gain pondéral corporel chez les souris mâles du groupe traité à doses élevées ainsi qu'une accentuation de l'aspect lobulaire du foie liée 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 la mort d'un mâle pendant la quatrième semaine. La nécropsie n'a révélé que des effets autolytiques. On a remarqué une augmentation du gain pondéral corporel 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.

La nécropsie a aussi révélé une décoloration généralisée du foie et une augmentation des poids absolus et relatifs du foie dans tous les groupes de traitement, mais pas du poids absolu 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 poids absolus et relatifs 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 menées 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 chez le hamster, la fluvoxamine a été administrée dans la nourriture à des doses de 0 à 233 mg/kg/jour. Le traitement par la fluvoxamine a nettement réduit le gain pondéral corporel 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 le poids des organes des hamsters ont révélé une diminution significative du poids des reins (chez les deux sexes) et hépatique (chez les mâles seulement), de même qu'une diminution significative du poids du cerveau des femelles.

## Souris

Chez la souris, la fluvoxamine a été administrée dans la nourriture à raison de doses de 0, 10, 80 ou 640 mg/kg/jour; on a remarqué une augmentation du gain pondéral corporel dans le groupe recevant une dose intermédiaire : chez les souris mâles pendant les 12 premières semaines du traitement de 21 semaines, et chez les souris femelles pendant les semaines 8 à 16. On a enregistré un plus faible gain pondéral corporel 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 intermédiaires. 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 intermédiaires. De plus, l'analyse des lipoprotéines sériques par électrophorèse a révélé une réduction manifeste de la fraction pré- $\beta$  chez les souris de tous les groupes traités. En outre, on a noté une augmentation des poids absolus et relatifs du foie chez les souris des deux sexes du groupe traité à doses élevées et chez les mâles du groupe traité à doses intermédiaires, de même qu'un accroissement de la masse absolue du foie chez les souris femelles du groupe traité à doses intermédiaires.

La nécropsie des souris sacrifiées après 10 ou 21 semaines de traitement a révélé une fréquence 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 intermédiaires 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 intermédiaires 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 lipidiques, sur le bord des cellules et dans le tissu conjonctif autour des vaisseaux sanguins et des canalicules biliaires chez les animaux traités à doses intermédiaires et élevées. Douze heures après l'administration de 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 échantillons de foie a montré une augmentation significative des lipides hépatiques chez les mâles traités à doses intermédiaires 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 intermédiaires et élevées, de même qu'une augmentation des phospholipides à des doses quotidiennes de 80 mg/kg/jour.

## **Rats**

On a administré des doses orales de 0, 5, 20 et 80 mg/kg/jour de fluvoxamine 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 du gain pondéral corporel 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 du poids absolu du foie des femelles et du poids relatif 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. Le poids élevé du foie des femelles et le poids 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 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 liée à la dose de la consommation de nourriture et d'eau, de même qu'une réduction du poids corporel des animaux du groupe traité à doses élevées. Parmi les modifications histopathologiques, on a notamment remarqué un léger accroissement de la présence 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.

La fluvoxamine a été administrée dans la nourriture des rats à des doses 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 diminution du gain pondéral corporel (mâles seulement) et de la consommation de nourriture et d'eau, une réduction du poids absolu du cerveau et une augmentation des concentrations urinaires, du poids relatif des poumons et du foie (mâles seulement), du poids absolu et relatif des ovaires, des infiltrations lymphocytaires dans les reins, de la fréquence de vacuolisation des hépatocytes et de l'agrégation de macrophages dans les poumons. Dans le groupe traité à doses intermédiaires, on a noté une diminution du gain pondéral corporel (femelles seulement) et une fréquence 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 du poids absolu et relatif de la glande thyroïde des femelles de ce groupe. L'importance biologique de cette constatation n'est pas claire.

## **Chiens**



Des chiens ont reçu des doses de 0, 5, 15 ou 45 mg/kg/jour de fluvoxamine (capsules) pendant 7 mois, et la dose élevée a été portée à 60 mg/kg/jour après 7 semaines traitement, puis maintenue jusqu'à la fin de l'étude à ce niveau, sauf pendant les semaines 14 et 15 où la dose avait été portée à 80 mg/kg/jour. Deux chiens sont morts 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 poids, et un chien a présenté des convulsions. À toutes les doses, on a noté une mydriase qui a persisté jusqu'à 24 heures après l'administration et qui 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 dans les autres structures lymphatiques; ces observations laissent supposer un effet du médicament sur le métabolisme lipidique.

Dans une seconde étude menée sur des beagles, on a administré la fluvoxamine en capsules par voie orale pendant 53 semaines à des doses 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 réduction du gain pondéral corporel 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 intermédiaires 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. Le poids des reins avait augmenté chez les chiens mâles des groupes traités à doses intermédiaires et élevées. On a observé des cellules spumeuses dans le système réticulo-endothélial chez les groupes traités à doses intermédiaires 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. Le poids relatif du foie, de la rate (mâles) et des poumons (femelles) a augmenté chez les animaux du groupe ayant reçu des doses élevées qui ont été 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.

## **Mutagénicité et cancérogénicité**

### **Mutagénicité**

La fluvoxamine n'a exercé aucune activité mutagène dans le cadre des épreuves d'Ames avec cinq souches bactériennes, du test du micronoyau et d'une épreuve cytogénétique sur des lymphocytes cultivés *in vitro*.

## Cancérogénicité

Chez le rat, la fluvoxamine a été mélangée à la nourriture à raison de doses quotidiennes de 0, 10, 40 et 160 à 240 mg/kg/jour pendant 2,5 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 réduction du gain pondéral corporel 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 la fréquence 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 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 la fréquence de tumeurs.

## **Reproduction et tératologie**

### **Études de reproduction**

Chez le rat, des études de reproduction 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 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 nocif observé (DSENO) sur la fertilité était de 60 mg/kg (environ 2 fois plus élevée que la dose maximale recommandée chez l'humain exprimée en mg/m<sup>2</sup>).

Chez des rates gravides ayant reçu par voie orale de la fluvoxamine à des doses de 60, 120 ou 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 la fréquence 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 DSENO sur le développement lors de cette étude était de 60 mg/kg (environ 2 fois la dose maximale recommandée chez l'humain exprimée en mg/m<sup>2</sup>).

Les effets de la fluvoxamine sur le développement périnatal et postnatal du rat ont été évalués dans deux études. Dans l'une, le médicament a été administré à raison de 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 ratons 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 recevant le traitement à l'étude ont été élevées au sein 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 postnatal 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. Le gain pondéral corporel a été toutefois légèrement plus faible chez les jeunes rats adoptifs et non adoptifs des mères évaluées pendant la période allant du jour 8 à 21 de l'allaitement.

### **Tératologie**

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

Dans les deux études menées chez le lapin, on a administré des doses 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 menée chez le lapin, la fréquence des anomalies viscérales et osseuses sans gravité a été plus élevée dans les groupes traités que dans le groupe témoin. On a observé une fréquence statistiquement significative des variantes osseuses dans le groupe traité à doses faibles, mais la fréquence dans les groupes traités à doses intermédiaires et élevées a été comparable à celle des groupes témoins. On a répété l'étude tératologique chez le lapin et les résultats de la seconde étude ont indiqué que le traitement par la fluvoxamine à des doses allant jusqu'à 40 mg/kg/jour n'avait pas influé sur la fréquence de malformations, d'anomalies ni de variantes osseuses.

## RÉFÉRENCES

1. Anon. Fluvoxamine (Faverin): Another Antidepressive Drug. *Drug Ther Bull* 1988;26(3):11-12.
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. *Clin Pharmacol Ther* 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;32:313-334.
5. Bertschy G, Baumann P, Eap CB, Baettig D. Probable metabolic interaction between methadone and fluvoxamine in addict patients. *Ther Drug Monit* 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):33-37.
8. Brosen K, Skjelbo E, Rasmussen BB, Poulsen HE, Loft S. Fluvoxamine is a potent inhibitor of cytochrome P4501A2. *Biochem Pharmacol* 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 HK, Lennard MS, Tucker GT, Woods FR, Haddock RE. The effect of selective serotonin re-uptake inhibitors on cytochrome P4502D6 (CYP2D6) activity in human liver microsomes. *Br J Clin Pharmacol* 1992;34:262-265.
13. Dallaire S. Thioridazine (Mellaril) and mesoridazine (Serentil): prolongation of the QTc interval. *Canadian ADR Newsletter*, janvier 2001; vol. 11, n°1.
14. Daniel DG, *et al.* Coadministration of fluvoxamine increases serum concentrations of haloperidol. *J Clin Psychopharmacol* 1994;14(5):340-343.
15. Daniel WA, 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 Toxicol 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):175-179.
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). *Curr Ther Res Clin Exp* 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;46:84-87.
20. Ereshefsky L, Riesenman C, Lam YWF. Antidepressant drug interactions and the cytochrome P450 system. The role of cytochrome P450 2D6. *Clin Pharmacokinet* 1995;29, suppl. 1:10-19.
21. Fleishaker JC, Hulst LK. A pharmacokinetic and pharmacodynamic evaluation of the combined administration of alprazolam and fluvoxamine. *Eur J Clin Pharmacol* 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;2:103-109.
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;4:143-153.
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):65-68.
28. Lapierre YD, Oyewumi LK, Coleman B. The efficacy of fluvoxamine as an antidepressant. *Clin Trials J* 1981;18(5):313-320.
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):1984-1990.

32. Martin AJ, Tebbs VM, Ashford JJ. Affective disorders in general practice. Treatment of 6000 patients with fluvoxamine. *Pharmatherapeutica* 1987;5(1):40-49.
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;40:95-99.
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):585-588.
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;78:668-675.
38. Norton KRW, Sireling LI, Bhat AV, Rao B, Paykel ES. A double-blind comparison of fluvoxamine, imipramine and placebo in depressed patients. *J Affect 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;29:91-95.
40. Ottevanger EA. Controlled study with Fluvoxamine in outdoor psychiatric patients diagnosed of depressive syndrome with somatization. *Psiquis Rev Psiquiatr Psicol Psicossom* 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):269-280.
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. *Clin Pharmacol Ther* 1994;56 (5):471-476.
43. Rasmussen BB, Maenpaa J, Pelkonen O, Loft S, Poulsen H, Lykkesfeldt J, Broesen K. Selective serotonin reuptake inhibitors and theophylline metabolism in human liver microsomes: potent inhibition by fluvoxamine. *Br J Pharmacol* 1995;39:151-159.
44. Sperber AD. 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 Pharmacol* 1996;16(1):86-87.
46. van Harten J. Overview of the pharmacokinetics of fluvoxamine. *Clin Pharmacokinet* 1995;29, suppl. 1:1-9.

47. Vella J.P., Mohamed H.S. Interactions between cyclosporine and newer antidepressant medications. *Am J Kidney Dis* 1998;31(2):320-323.
48. Vertees JE et Siebel G. Rapid death resulting from mesoridazine overdose. *Vet Hum Toxicol* 1987;29(1):65-67.
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 LL, Greenblatt DJ, Court MH, Duan SX, Harmatz JS, Shader RI. Inhibition of alprazolam and desipramine hydroxylation in vitro by paroxetine and fluvoxamine. Comparison with other selective serotonin reuptake inhibitor antidepressants. *J Clin Psychopharmacol* 1995;15(2):125-131.
51. Wagner W, Zaborny BA, Grat TE. Fluvoxamine. A review of its safety profile in world-wide studies. *Int Clin Psychopharmacol* 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;1:221-230.
53. Wakelin JS. A review of the properties of a new specific 5-HT reuptake inhibitor – fluvoxamine maleate. *Front Neuropsychiatric Res* 1983:159-173.
54. Weiss EL, Potenza MN, McDougale CJ, Epperson CN. 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 Pharmacol* 1994;31:209.
56. Yun C, Okerholm RA, Guengerich FP. Oxidation of the Antihistaminic Drug Terfenadine in Human Liver Microsomes. Role of Cytochrome P-450 3A(4) in N-Dealkylation and C-Hydroxylation. *Drug Metab Dispos* 1993;21(3):403-409.
57. Monographie de produit – <sup>Pr</sup>Luvox<sup>®</sup> (maléate de fluvoxamine) comprimés rainurés pelliculés à 50 et 100 mg. BGP Pharma ULC. Numéro de contrôle de la présentation : 228735. Date de révision : 26 aout 2019.

### PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LES CONSOMMATEURS

#### <sup>Pr</sup>FLUVOXAMINE Maléate de fluvoxamine

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

#### AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

##### Indications :

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 inexpliquées); ou
- trouble obsessionnel compulsif (pensées, idées, sensations ou sentiments récurrents et non désirés; comportements répétitifs, ou pensées ou gestes involontaires).

##### Mode d'action :

FLUVOXAMINE fait partie d'une classe de médicaments antidépresseurs appelés inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS). On pense que la dépression est causée, en partie, par des faibles concentrations d'une substance chimique, appelée sérotonine, qui se trouve naturellement dans le cerveau. On croit que FLUVOXAMINE agit en faisant augmenter le taux de sérotonine dans le cerveau.

##### Contre-indications :

Ne prenez pas FLUVOXAMINE si :

- vous êtes allergique à ce médicament ou à l'un de ses ingrédients (voir Ingrédients non médicinaux);
- vous prenez actuellement, ou avez pris récemment, un antidépresseur de la classe des inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) (p. ex., sulfate de phénelzine, moclobémide) ou un antibiotique qui appartient à cette classe d'inhibiteurs (p. ex., linézolide);
- vous devez subir, ou avez subi récemment, une intervention médicale comportant l'utilisation de bleu de méthylène (un colorant intraveineux);
- 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.

##### Ingrédient médicinal :

Maléate de fluvoxamine.

##### Ingrédients non médicinaux :

Cire de carnauba, dioxyde de titane, hydroxypropylméthylcellulose, mannitol, polydextrose, polyéthylèneglycol et stéarate de magnésium.

##### Formes posologiques :

FLUVOXAMINE est offert sous les formes suivantes :

- Chaque comprimé pelliculé blanc, rond et biconvexe, portant l'inscription « NU » d'un côté et « 50 » de l'autre, contient 50 mg de maléate de fluvoxamine.
- Chaque comprimé pelliculé blanc, ovale et biconvexe, présentant une rainure et portant l'inscription « NU » d'un côté et « 100 » de l'autre, contient 100 mg de maléate de fluvoxamine.

#### MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

FLUVOXAMINE ne doit pas être employé chez les enfants de moins de 18 ans.

**Durant le traitement par 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 sur le plan des émotions ou du 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 FLUVOXAMINE, est modifiée. Ainsi, vous pourriez être plus anxieux, agité, hostile, être impulsif, avoir des idées suicidaires, ou encore vous faire du mal ou faire du mal à d'autres personnes. Ces changements sur le plan des émotions peuvent survenir chez les patients de tous les âges, quelle que soit l'affection contre laquelle ils prennent des médicaments comme 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 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 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 FLUVOXAMINE peuvent avoir des effets sur votre sperme. La fertilité peut être réduite chez certains hommes pendant le traitement par 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 :

FLUVOXAMINE peut provoquer une crise aiguë de glaucome. Faire examiner vos yeux avant de commencer à prendre 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 FLUVOXAMINE, dites à votre médecin ou à votre pharmacien :

- si vous avez eu une quelconque réaction allergique à un médicament, un aliment, etc.;
- toutes vos affections médicales, y compris tout antécédent de convulsions, de troubles du foie, des reins ou du cœur, ou de saignement anormal;
- tout médicament (acheté avec ou sans ordonnance) que vous prenez présentement ou avez pris récemment, en particulier tout inhibiteur de la monoamine oxydase (IMAO) (p. ex., sulfate de phénelzine, moclobémide), les autres types d'antidépresseurs, la tizanidine, la thioridazine, le pimozide, la mésoridazine, les neuroleptiques, le clopidogrel, la warfarine, le propranolol, la phénytoïne, la théophylline, le lithium, le tryptophane, la terféndine, l'astémizole, le cisapride, les triptans utilisés dans le traitement de la migraine, 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 (bleus) facilement, ou si on vous a dit que vous aviez un nombre de plaquettes bas;
- 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

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 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 FLUVOXAMINE avant d'avoir consulté votre médecin.**

On a fait état de complications à la naissance nécessitant une prolongation de l'hospitalisation, une respiration assistée et l'alimentation par un tube, chez certains nouveau-nés dont la mère avait pris un ISRS (inhibiteur sélectif du recaptage de la sérotonine) ou d'autres antidépresseurs récents, comme 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 incessants.

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 l'un de ces symptômes, communiquez avec votre médecin dans les plus brefs délais.

### Hypertension pulmonaire persistante du nouveau-né et prise d'antidépresseurs récents

L'administration de médicaments comme FLUVOXAMINE durant la grossesse, particulièrement durant les trois derniers mois, peut exposer le bébé à une maladie grave des poumons appelée « hypertension 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 avant d'avoir consulté votre médecin. Consultez la section **EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE** pour de plus amples renseignements.

### INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Ne prenez pas 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 terféridazine, de l'astémizole, du cisapride, de la tizanidine ou du rameltéon (un somnifère non commercialisé au Canada).

Les médicaments susceptibles d'interagir avec 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 antidépresseurs tricycliques;
- d'autres médicaments qui ont un effet 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 agir sur la coagulation du sang et augmenter les saignements, comme les anticoagulants oraux (p. ex., le clopidogrel, la warfarine, le dabigatran), l'acide acétylsalicylique (p. ex., l'aspirine) et d'autres anti-inflammatoires non stéroïdiens (p. ex., l'ibuprofène);

- le propranolol ou d'autres agents utilisés pour le traitement de l'hypertension artérielle (tension artérielle élevée);
- certains médicaments utilisés pour traiter les irrégularités des battements cardiaques;
- certains médicaments pour traiter 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 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 FLUVOXAMINE.

### BON USAGE DU MÉDICAMENT

#### Dose habituelle :

- Il est très important que vous preniez FLUVOXAMINE en suivant scrupuleusement les instructions de votre médecin. En général, les gens prennent entre 100 mg et 200 mg de FLUVOXAMINE par jour pour le traitement de la dépression et entre 100 mg et 300 mg de FLUVOXAMINE par jour pour le traitement du trouble obsessionnel compulsif.
- 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 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 FLUVOXAMINE tant que votre médecin vous le recommande.
- N'augmentez ni ne diminuez jamais votre dose de FLUVOXAMINE sans que votre médecin vous l'ait conseillé.
- Ne cessez pas brusquement de prendre ce médicament avant d'en avoir parlé avec votre médecin. L'arrêt soudain de la prise de ce médicament ou un

changement de la dose peut causer des effets secondaires désagréables (voir EFFETS SECONDAIRES ET MESURE À PRENDRE).

- Si vous prenez 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 et peut-être même graves. Si vous avez d'autres questions, adressez-vous à votre médecin ou à votre pharmacien.**

#### **Surdose :**

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

#### **Dose oubliée :**

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

#### **EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE**

Comme tous les médicaments, 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 leur gravité peut dépendre de la dose que vous prenez. 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, cloques sur la peau, plaies ou douleurs dans la bouche ou aux yeux) ou tout autre effet secondaire grave ou inhabituel, cessez de prendre le médicament et consultez immédiatement votre médecin.

Les effets indésirables les plus fréquents de 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.

FLUVOXAMINE ne devrait pas nuire à vos activités normales. Cependant, certaines personnes se sentent somnolentes et ne devraient pas conduire ni faire fonctionner des machines.

Bien qu'une réduction du désir sexuel, 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.

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 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 (battements de cœur plus rapides) ou d'autres symptômes pourraient survenir soudainement après l'arrêt du traitement ou la réduction de la posologie de FLUVOXAMINE.

Il pourrait aussi se produire de tels symptômes si vous oubliez de prendre 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 FLUVOXAMINE afin de soulager les symptômes. Des symptômes de sevrage pourraient se manifester chez un bébé si la mère prend des antidépresseurs au moment de la naissance ou peu avant la naissance, ou pendant l'allaitement.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES ET MESURE À PRENDRE				
Symptôme/effet		Communiquez avec votre professionnel de la santé		Consultez un médecin de toute urgence
		Cas graves	Tous les cas	
Fréquent	Mouvements incontrôlables du corps et du visage		✓	
Peu fréquent	<b>Réactions allergiques :</b> rougeurs et boursoufflures de la peau, éruptions cutanées, urticaire, enflure, difficulté à respirer			✓
	<b>Akathisie :</b> sentiment d'agitation et impossibilité de rester assis ou immobile		✓	
	<b>Hallucinations :</b> perception de voix ou sons étranges		✓	
Fréquence inconnue	<b>Faible taux de plaquettes :</b> ecchymoses (bleus) ou saignement inhabituel de la peau ou ailleurs		✓	
	<b>Syndrome de Stevens Johnson/nécrolyse épidermique toxique :</b> réactions cutanées graves, comme des éruptions cutanées ou des rougeurs, y compris une éruption généralisée avec cloques et desquamation, survenant surtout autour de la bouche, du nez, des yeux et des organes génitaux (syndrome de Stevens-Johnson), peau qui pèle sur plus de 30 % du corps (nécrolyse épidermique toxique)			✓

EFFETS SECONDAIRES GRAVES ET MESURE À PRENDRE				
Symptôme/effet		Communiquez avec votre professionnel de la santé		Consultez un médecin de toute urgence
		Cas graves	Tous les cas	
Rare	<b>Faible taux sanguin de sodium :</b> symptômes de fatigue, faiblesse, confusion s'accompagnant de douleur, raideur ou incoordination musculaires		✓	
	<b>Saignement gastro-intestinal :</b> vomissement de sang ou sang dans les selles			✓
	<b>Crises convulsives :</b> perte de connaissance avec tremblements incontrôlables			✓
	<b>Trouble du foie :</b> symptômes incluant nausées, vomissements, perte d'appétit s'accompagnant de démangeaisons, de jaunissement de la peau ou des yeux et d'urines foncées			✓
	<b>Syndrome sérotoninergique/syndrome malin des neuroleptiques :</b> combinaison de l'ensemble ou d'une majorité des éléments suivants : confusion, agitation, transpiration, tremblements, frissons, nausées, diarrhée, vomissements, hallucinations, secousses musculaires, fréquence cardiaque accélérée, modification de la tension artérielle (pression sanguine)			✓
	<b>Glaucome :</b> douleur aux yeux, changement dans la vision, enflure ou rougeur dans les yeux ou autour des yeux			✓

EFFETS SECONDAIRES GRAVES ET MESURE À PRENDRE				
Symptôme/effet		Communiquez avec votre professionnel de la santé		Consultez un médecin de toute urgence
		Cas graves	Tous les cas	
<b>Voir Mises en garde et précautions</b>	Changements sur le plan des émotions ou du comportement (colère, anxiété, agitation, hostilité)		✓	
	Pensées de mort ou de suicide			✓
	<b>Taux de sucre élevé dans le sang :</b> besoin fréquent d'uriner, soif et faim intenses		✓	
	<b>Faible taux de sucre dans le sang :</b> étourdissements, manque d'énergie, somnolence		✓	

**RENSEIGNEMENTS SUPPLÉMENTAIRES**

Si vous souhaitez obtenir de plus amples renseignements au sujet de FLUVOXAMINE :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé;
- Vous pouvez obtenir la monographie de produit complète préparée à l'intention des professionnels de la santé, (qui contient les renseignements pour les consommateurs), en visitant le site Web de Santé Canada (<https://health-products.canada.ca/dpd-bdpp/switchlocale.do?lang=fr&url=t.search.recherche>). Vous pouvez obtenir les renseignements pour les consommateurs en consultant le site Web du fabricant (<http://www.apotex.com/ca/fr/products>) ou en téléphonant au 1-800-667-4708.

Ce dépliant a été préparé par Apotex inc., Toronto (Ontario) M9L 1T9.

Dernière révision : 19 mars 2020.

*Cette liste d'effets secondaires n'est pas complète. Si la prise de FLUVOXAMINE vous occasionne des effets inattendus, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.*

**COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT**

Conservez le produit dans un contenant hermétique. Conservez le produit dans un endroit sec, à la température ambiante (entre 15 °C et 30 °C). Gardez FLUVOXAMINE hors de la portée et de la vue des enfants. Gardez le contenant hermétiquement fermé. Si votre médecin vous dit de cesser de prendre FLUVOXAMINE, veuillez rapporter les comprimés restants à votre pharmacien.

**Déclaration des effets secondaires**

Pour déclarer les effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit de santé à Santé Canada :

- consultez la page Web sur la déclaration des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour savoir comment déclarer en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou
- composez le numéro sans frais 1-866-234-2345.

*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.*