

MONOGRAPHIE DE PRODUIT  
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

PrLUVOX®

maléate de fluvoxamine

comprimés rainurés pelliculés, 50 mg et 100 mg, voie orale

Antidépresseur, Agent antiobsessionnel

BGP Pharma ULC  
85, chemin Advance  
Etobicoke, Ontario  
M8Z 2S6

Date d'approbation initiale :  
19 JAN 1991

Date de révision :  
20 JUL 2021

Numéro de contrôle de la présentation : 248243

®Marque déposée d'Abbott Products Operations AG, octroyée sous licence à BGP Pharma ULC, Etobicoke, Ontario, M8Z 2S6

## RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	07/2021
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1.1 Femmes enceintes	07/2021

## TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

récentes modifications importantes de l'étiquette .....	2
TABLE DES MATIÈRES .....	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ .....	4
1 INDICATIONS .....	4
1.1 Enfants.....	4
1.2 Personnes âgées.....	4
2 CONTRE-INDICATIONS .....	4
4 posologie et ADMINISTRATION .....	5
4.1 Considérations posologiques.....	5
4.2 Dose recommandée et modification posologique .....	6
4.4 Administration.....	6
4.5 Dose oubliée.....	6
5 SURDOSAGE.....	7
6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE .....	7
7 mises en garde et PRÉCAUTIONS.....	8
7.1 Populations particulières.....	14
7.1.1 Femmes enceintes.....	14
7.1.2 Allaitement .....	15
7.1.3 Enfants.....	15
7.1.4 Personnes âgées.....	15
8 EFFETS INDÉSIRABLES .....	15
8.1 Aperçu des effets indésirables .....	15
8.2 Effets indésirables observées dans les essais cliniques.....	15
8.3 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques.....	18

8.5	Effets indésirables observés après la mise en marché .....	20
9	INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....	21
9.1	Interactions médicamenteuses graves.....	21
9.2	Aperçu des interactions médicamenteuses .....	21
9.3	Interactions médicament-comportement.....	22
9.4	Interactions médicament-médicament.....	22
9.5	Interactions médicament-aliment.....	30
9.6	Interactions médicament-plante médicinale .....	31
9.7	Interactions médicament-tests de laboratoire.....	31
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE .....	31
10.1	Mode d'action .....	31
10.2	Pharmacodynamie.....	31
10.3	Pharmacocinétique.....	31
11	entreposage, stabilité et traitement.....	33
12	INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION .....	33
PARTIE II : INFORMATION scientifique.....		34
13	INFORMATION pharmaceutique .....	34
14	ESSAIS CLINIQUES .....	34
15	MICROBIOLOGIE .....	34
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE.....	34
RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT .....		44

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

### 1 INDICATIONS

LUVOX® (maléate fluvoxamine) est indiqué aux fins suivantes :

- Dépression :
  - LUVOX® peut être indiqué pour le soulagement symptomatique de la dépression chez les adultes.
  - On n'a pas systématiquement évalué l'efficacité de LUVOX® en traitement prolongé (soit pendant plus de 5 ou 6 semaines) dans le cadre d'études contrôlées. Le médecin qui choisit d'utiliser LUVOX® 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 LUVOX® 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 de LUVOX® au cours d'études cliniques à double insu contrôlées par placebo chez des patients atteints de trouble obsessionnel compulsif en clinique externe. On n'a pas fait l'évaluation systématique de l'utilité de LUVOX® en emploi prolongé (pour plus de 10 semaines) au cours d'études contrôlées. Le médecin qui choisit d'utiliser LUVOX® pour des périodes prolongées devrait donc réévaluer périodiquement l'utilité du médicament à long terme pour chaque patient traité.

#### 1.1 Enfants

Enfants (< 18 ans) : LUVOX® n'est pas indiqué chez les patients âgés de moins de 18 ans (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités, LIEN POTENTIEL AVEC LA SURVENUE DE CHANGEMENTS COMPORTEMENTAUX ET ÉMOTIFS, Y COMPRIS L'AUTOMUTILATION](#)).

#### 1.2 Personnes âgées

Personnes âgées (> 65 ans) : En raison de l'expérience clinique limitée chez les patients âgés, on recommande la prudence lors de l'administration de LUVOX® chez ces patients.

### 2 CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à ce médicament ou à l'un des composants du produit, y compris tout ingrédient non médicinal, ou composant du contenant. Pour la liste complète, voir 6 [FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE](#).
- Administration de LUVOX® en concomitance avec des inhibiteurs de la monoamine-oxydase (IMAO), y compris le bleu de méthylène (colorant intraveineux) et le linézolide (un antibiotique qui est un IMAO réversible non sélectif).
  - On a signalé des réactions graves, dont certaines ont été fatales, notamment d'hyperthermie, de rigidité, de myoclonie, d'instabilité du système nerveux autonome pouvant s'accompagner

de fluctuations rapides des signes vitaux, d'altérations de l'état mental pouvant se manifester par de l'agitation extrême évoluant vers le délire et le coma, chez des patients ayant reçu des inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS) en association avec un IMAO. Ces réactions ont aussi été signalées chez des patients qui venaient d'interrompre récemment leur traitement par un ISRS et d'amorcer un traitement par un IMAO. Certains cas ont présenté des caractéristiques rappelant le syndrome sérotoninergique ou le syndrome malin des neuroleptiques.

- On doit attendre au moins deux semaines après l'arrêt d'un traitement par IMAO avant d'entreprendre un traitement par LUVOX®. On doit attendre deux semaines après l'arrêt d'un traitement par LUVOX® avant d'amorcer un traitement par un IMAO (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Neurologique, Syndrome sérotoninergique / Syndrome malin des neuroleptiques](#) et [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, 9.1 Interactions médicamenteuses graves](#) et [9.4 Interactions médicament-médicament](#)).
- L'administration concomitante de LUVOX® et de thioridazine, de mésoridazine, de pimozide, de terféndine, d'astémizole ou de cisapride 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, et LUVOX a démontré augmenter la concentration plasmatique de ces médicaments (voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, 9.1 Interactions médicamenteuses graves](#) et [9.4 Interactions médicament-médicament](#)).
- Administration de tizanidine en concomitance avec LUVOX® (voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, 9.1 Interactions médicamenteuses graves](#) et [9.4 Interactions médicament-médicament](#)).
- Administration de LUVOX® en concomitance avec du rameltéon, un somnifère non commercialisé au Canada (voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, 9.1 Interactions médicamenteuses graves](#) et [9.4 Interactions médicament-médicament](#)).

## 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

### 4.1 Considérations posologiques

- LUVOX® n'est pas indiqué chez les patients âgés de moins de 18 ans (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités, LIEN POTENTIEL AVEC LA SURVENUE DE CHANGEMENTS COMPORTEMENTAUX ET ÉMOTIFS, Y COMPRIS L'AUTOMUTILATION](#)).
- Arrêt du traitement par LUVOX® :
  - On a fait état de symptômes associés à l'interruption de LUVOX® ou à la réduction de sa posologie. Il convient de surveiller les patients dans le cas où de tels symptômes ou tout autre symptôme se produiraient lors d'arrêt du traitement ou suivant la diminution de la posologie.
  - On recommande de réduire graduellement la dose sur une période de plusieurs semaines, si possible, plutôt que de cesser brusquement le traitement. Si des symptômes intolérables surviennent après une diminution de la dose ou à l'arrêt du traitement, il faut alors ajuster la posologie en fonction de la réponse clinique du patient (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Arrêt du traitement par LUVOX®](#) et [8 EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables suivant l'arrêt du traitement \[ou la réduction de la dose\]](#)).

- Traitement des femmes enceintes pendant le troisième trimestre :
  - Des rapports de pharmacovigilance postcommercialisation indiquent que chez certains nouveau-nés exposés à LUVOX<sup>®</sup>, aux ISRS (inhibiteurs spécifiques du recaptage de la sérotonine) ou à d'autres antidépresseurs plus récents vers la fin du troisième trimestre, il est apparu des complications qui ont nécessité une hospitalisation prolongée, une assistance respiratoire et une alimentation par sonde (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1 Populations particulières, 7.1.1 Femmes enceintes](#)). Lorsqu'il traite des femmes enceintes avec LUVOX<sup>®</sup>, le médecin doit soupeser soigneusement les risques et les bienfaits possibles du traitement. Il pourrait envisager de réduire progressivement la dose de LUVOX<sup>®</sup> pendant le troisième trimestre.
- Personnes âgées :
  - En raison de l'expérience clinique limitée chez les patients âgés, on recommande la prudence lors de l'administration de LUVOX<sup>®</sup> chez ces patients.

#### 4.2 Dose recommandée et modification posologique

- Dépression :
  - Posologie chez l'adulte : On devrait instaurer le traitement à la dose la plus faible possible (50 mg); celle-ci devrait être administrée une fois par jour, au coucher, puis augmentée après quelques jours à 100 mg/jour, au coucher, selon la tolérance du patient. La dose quotidienne efficace se situe généralement entre 100 mg et 200 mg; on devrait ajuster graduellement la dose selon la réponse de chaque patient, jusqu'à un maximum de 300 mg. On doit augmenter les doses par paliers de 50 mg. On doit fractionner les doses dépassant 150 mg de sorte qu'une dose maximale de 150 mg soit administrée au coucher.
- Trouble obsessionnel compulsif :
  - Posologie chez l'adulte : On devrait instaurer le traitement à la dose la plus faible possible (50 mg); celle-ci devrait être administrée une fois par jour, au coucher, puis augmentée après quelques jours à 100 mg/jour, au coucher, selon la tolérance du patient. La dose quotidienne efficace se situe généralement entre 100 mg et 300 mg; on devrait ajuster graduellement la dose selon la réponse de chaque patient, jusqu'à un maximum de 300 mg. Si l'on n'observe aucune amélioration au bout de 10 semaines, on devrait réévaluer le traitement avec LUVOX<sup>®</sup>. 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.

#### 4.4 Administration

On doit prendre les comprimés LUVOX<sup>®</sup> avec de l'eau, sans les croquer.

#### 4.5 Dose oubliée

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

## 5 SURDOSAGE

### Symptômes

Depuis la mise en marché du médicament, les cas signalés de surdosage ont été rares, et les cas signalés de décès attribué à LUVOX® seul ont été extrêmement rares.

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

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

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

### Traitement

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

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

## 6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Tableau – Formes posologiques, concentrations, composition et emballage

Voie d'administration	Forme posologique / Concentration/ Composition	Ingrédients non médicinaux
Orale	comprimés rainurés pelliculés (50 mg et 100 mg)	silice anhydre colloïdale, hypromellose, amidon de maïs, mannitol, polyéthylène glycol 6000, amidon pré-gélifié, stéaryl fumarate de sodium, talc et dioxyde de titane

Chaque comprimé LUVOX® à 50 mg contient 50 mg de maléate de fluvoxamine. Les comprimés LUVOX® à 50 mg sont ronds, biconvexes, rainurés, blancs à blanc cassé et pelliculés, et portent le chiffre « 291 » gravé de chaque côté de la rainure sur un côté et rien sur l'autre. Offerts en plaquettes alvéolées de 30 comprimés.

Chaque comprimé LUVOX® à 100 mg contient 100 mg de maléate de fluvoxamine. Les comprimés LUVOX® à 100 mg sont ovales, biconvexes, rainurés, blancs à blanc cassé et pelliculés, et portent le chiffre « 313 » gravé de chaque côté de la rainure sur un côté et rien sur l'autre. Offerts en plaquettes alvéolées de 30 comprimés.

## 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

### Généralités

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

Enfants : Données d'études cliniques comparatives avec placebo

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

Adultes et enfants : Données supplémentaires

- On a fait état dans certaines études cliniques et rapports de pharmacovigilance postcommercialisation au sujet des ISRS et d'autres antidépresseurs plus récents, tant chez des enfants que des adultes, d'événements indésirables graves de type agitation au cours desquels les sujets se sont infligés 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 pour le compte de la FDA des études cliniques comparatives avec placebo ayant porté sur les antidépresseurs administrés à des patients adultes souffrant de troubles psychiatriques a montré un risque accru de comportements suicidaires chez des patients de 18 à 24 ans prenant des antidépresseurs, par rapport à un placebo.

#### Acathisie / Agitation psychomotrice :

L'utilisation de LUVOX® (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 LUVOX® (maléate de fluvoxamine) ne devraient PAS interrompre brusquement leur traitement en raison du risque de symptômes associés à l'arrêt de la médication. Lorsqu'on prend la décision médicale d'interrompre le traitement par un ISRS ou un autre

antidépresseur plus récent, il est recommandé de réduire graduellement les doses plutôt que de cesser brusquement le traitement (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables suivant l'arrêt du traitement \[ou la réduction de la dose\]](#)).

### Arrêt du traitement

Lorsqu'on interrompt le traitement, une surveillance des patients s'impose au cas où il se produirait des symptômes susceptibles d'être liés à l'arrêt du médicament (p. ex., étourdissements, rêves anormaux, troubles sensoriels [y compris paresthésie et sensations de choc électrique], troubles du sommeil [y compris insomnie et rêves intenses], agitation, irritabilité, anxiété, fatigue, confusion, instabilité émotionnelle, céphalées, tremblements, nausées, vomissements, diarrhée, transpiration, palpitations ou d'autres symptômes qui pourraient être significatifs sur le plan clinique) (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables suivant l'arrêt du traitement \[ou la réduction de la dose\]](#)). Généralement, ces symptômes sont légers ou modérés et se résolvent spontanément; ils peuvent toutefois être graves et (ou) prolongés chez certains patients. Ils se produisent habituellement dans les premiers jours suivant l'arrêt du traitement, mais ont également été signalés, dans de très rares cas, chez des patients qui avaient sauté une dose par mégarde. On recommande de réduire graduellement la posologie sur une période de plusieurs semaines, si possible, plutôt que de cesser brusquement le traitement. Si des symptômes intolérables surviennent après une diminution de la dose ou à l'arrêt du traitement, il faut alors ajuster la posologie en fonction de la réponse clinique du patient (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables suivant l'arrêt du traitement \(ou la réduction de la dose\)](#) et [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.1 Considérations posologiques](#)).

Si la mère utilise LUVOX® jusqu'à la naissance ou jusqu'à peu de temps avant la naissance, le nouveau-né pourrait éprouver des symptômes de sevrage (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1 Populations particulières, 7.1.1 Femmes enceintes](#)).

### Risque de fracture :

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

### 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 la CYP1A2, la CYP3A4 et la CYP2C ayant un faible indice thérapeutique (p. ex., la théophylline, la tacrine, la mexilétine et la clozapine [substrats de la CYP1A2], la carbamazépine, la méthadone, la cyclosporine et le sildénafil [substrats de la CYP3A4]), la phénytoïne et la warfarine [substrats de la CYP2C]). Les patients à qui l'on administre de telles associations doivent

être l'objet d'une surveillance étroite et, au besoin, il est conseillé d'ajuster la posologie de ces médicaments (voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#), [9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses](#) et [9.4 Interactions médicament-médicament](#)).

La fluvoxamine n'est pas recommandée 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 LUVOX<sup>®</sup>, avec prudence, ou envisager un autre traitement.

## Cardiovasculaire

### Maladie concomitante

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

### Conduite de véhicules et utilisation de machines

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

## Endocrinien / métabolisme

### Perturbation de la maîtrise de la glycémie

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

## Hématologique

### Saignements anormaux

Les ISRS et les inhibiteurs du recaptage de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN), y compris LUVOX<sup>®</sup>, peuvent accroître le risque de saignements en provoquant une anomalie de l'agrégation plaquettaire. L'emploi concomitant d'acide acétylsalicylique (AAS), d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), de warfarine et d'autres anticoagulants peut accroître ce risque. Des observations de cas et des études épidémiologiques (protocole avec cas témoins et cohortes) ont mis en évidence une association entre l'emploi d'agents qui interfèrent avec le recaptage de la sérotonine et la survenue de saignements gastro-intestinaux ou d'hémorragies gynécologiques. Des saignements allant des ecchymoses, hématomes, épistaxis et pétéchies à des hémorragies menaçant le pronostic vital ont été signalés en lien avec le traitement par un ISRS ou par un IRSN (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#), [8.3 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques](#) et [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#), [8.5](#)

[Effets indésirables observés après la mise en marché](#)). Les ISRS/IRSN, y compris LUVOX<sup>®</sup>, peuvent accroître le risque d'hémorragie postpartum ([7.1 Populations particulières, 7.1.1 Femmes enceintes, Complications indésirables à l'exposition à des ISRS à la fin du troisième trimestre](#)).

Les patients doivent être informés du risque de saignement associé à l'emploi concomitant de LUVOX<sup>®</sup> et d'AINS, d'AAS ou d'autres médicaments ayant des effets sur la coagulation (voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, 9.4 Interactions médicament-médicament](#)). 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).

Hépatique/biliaire/pancréatique

#### Enzymes hépatiques

Le traitement par LUVOX<sup>®</sup> a rarement entraîné l'augmentation des enzymes hépatiques, habituellement symptomatique. Le cas échéant, il faut interrompre l'administration de LUVOX<sup>®</sup>.

Neurologique

#### Convulsions

Il existe un risque possible de convulsions lors d'un traitement par des antidépresseurs. On a signalé de rares cas de convulsions par suite de l'administration de LUVOX<sup>®</sup>. Toutefois, LUVOX<sup>®</sup> 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 LUVOX<sup>®</sup> 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 LUVOX<sup>®</sup> s'il se produit des convulsions ou si la fréquence des convulsions augmente. On a également observé des convulsions liées à l'arrêt du traitement (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Symptômes liés à l'arrêt du traitement; 8 EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables entraînant l'arrêt du traitement](#)).

#### Toxicité sérotoninergique/syndrome malin des neuroleptiques

Dans de rares cas, une toxicité sérotoninergique, également connue sous le nom de syndrome sérotoninergique, a été signalée en association avec LUVOX<sup>®</sup>, plus particulièrement lors de l'administration concomitante avec d'autres agents sérotoninergiques (voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, 9.4 Interactions médicament-médicament](#)).

La toxicité sérotoninergique est caractérisée par l'excitation neuromusculaire, la stimulation autonome (p. ex. tachycardie, bouffées congestives) et l'altération de l'état mental (p. ex. anxiété, agitation, hypomanie). Conformément aux critères de Hunter, un diagnostic de toxicité sérotoninergique est probable lorsqu'en présence d'au moins un agent sérotoninergique, on observe un des signes suivants :

- clonus spontané
- clonus inductible ou oculaire avec agitation et diaphorèse
- tremblements et hyperréflexie
- hypertonie et température corporelle > 38 °C et clonus oculaire ou clonus inductible

Des cas de syndrome malin des neuroleptiques ont également été signalés avec LUVOX, surtout lors de l'utilisation combinée de neuroleptiques et d'antipsychotiques. Les manifestations cliniques du syndrome malin des neuroleptiques chevauchent souvent les signes de toxicité sérotoninergique, dont

l'hyperthermie, l'hypertonie, l'altération de l'état mental, et l'instabilité autonome. Contrairement à la toxicité sérotoninergique, les patients avec un syndrome malin des neuroleptiques peuvent présenter une rigidité musculaire (rigidité « tuyau de plomb »), ainsi qu'une hyporéflexie.

L'utilisation concomitante de LUVOX avec les inhibiteurs de la monoamine oxydase, y compris le linézolide et le chlorure de méthylthioninium (bleu de méthylène), est contre-indiquée (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)). On doit faire preuve de prudence lorsqu'on utilise LUVOX avec des patients qui reçoivent d'autres médicaments sérotoninergiques ou antipsychotiques/neuroleptiques. Si un traitement concomitant par LUVOX et d'autres médicaments sérotoninergiques et/ou antipsychotiques/neuroleptiques est justifié sur le plan clinique, il est conseillé d'observer étroitement le patient, surtout lors de l'initiation du traitement et lors de l'augmentation de la dose (voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, 9.4 Interactions médicament-médicament](#)). La toxicité sérotoninergique et le syndrome malin des neuroleptiques peuvent potentiellement menacer la vie. Si une toxicité sérotoninergique ou un syndrome malin des neuroleptiques est soupçonné, on doit envisager l'arrêt du traitement par LUVOX.

## Ophthalmologique

### Glaucome à angle étroit

À l'instar des autres antidépresseurs, LUVOX® 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.

## Psychiatrique

### Suicide/idées suicidaires ou aggravation clinique

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

Les médecins doivent inciter leurs patients, de même que leur famille et leurs aidants, à être vigilants en cas d'apparition de pensées ou de sentiments qui les bouleversent, qu'ils soient nouveaux ou qu'il y ait aggravation de ceux-ci, particulièrement au début du traitement ou lors de tout changement apporté à la dose ou à la posologie. Afin d'atténuer le risque de surdosage, les ordonnances de LUVOX® 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 [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités, LIEN POTENTIEL AVEC LA SURVENUE DE CHANGEMENTS COMPORTEMENTAUX ET ÉMOTIFS, Y COMPRIS L'AUTOMUTILATION](#)).

## Manie/hypomanie

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

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

## Électrochoc

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

## Rénal

## Hyponatrémie

Comme avec d'autres ISRS, l'hyponatrémie a rarement été signalée et a semblé s'avérer réversible suivant l'arrêt du traitement par LUVOX®. Certains cas étaient même peut-être dus au syndrome d'antidiurèse inappropriée. La majorité des cas signalés avaient été observés chez des patients d'âge plus avancé. Les personnes âgées, les patients sous diurétiques ou présentant par ailleurs une déplétion volumique sont également plus à risque. L'abandon du traitement par LUVOX® 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.

Santé reproductive : Potentiel des femmes et des hommes

Voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#).

- Fertilité

Des études sur les effets toxiques sur la reproduction chez le rat ont montré que le maléate de fluvoxamine nuit à la fertilité du mâle et de la femelle (voir [16 TOXICOLOGIE NON-CLINIQUE, Reproduction et tératologie, Reproduction](#)). Des données obtenues chez les animaux ont montré que LUVOX® 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.

LUVOX® 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 LUVOX®.

- Fonction sexuelle

Les inhibiteurs sélectifs de recapture de la sérotonine (ISRS) peuvent provoquer des symptômes de dysfonction sexuelle. On doit informer les patients que des cas de dysfonctionnement sexuel sur une longue période ont été signalés, alors que les symptômes ont persisté malgré l'arrêt du traitement par l'ISRS (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

## Peau

Des réactions cutanées graves, dont certaines se sont avérées mortelles, y compris le syndrome de Stevens-Johnson (SSJ) et la nécrolyse épidermique toxique (NET), ont été signalées en association avec la fluvoxamine. Les patients semblent être plus à risque de présenter ces réactions en début de traitement. Si de telles réactions cutanées se manifestent, on doit cesser immédiatement l'administration de fluvoxamine et surveiller étroitement le patient.

### 7.1 Populations particulières

#### 7.1.1 Femmes enceintes

##### Femmes enceintes et nouveau-nés

On n'a pas encore établi l'innocuité de LUVOX® pendant la grossesse. On ne doit donc pas administrer LUVOX® 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 LUVOX® jusqu'à la naissance ou jusqu'à peu de temps avant la naissance, le nouveau-né pourrait éprouver des symptômes de sevrage.

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

Des rapports de pharmacovigilance postcommercialisation indiquent que chez certains nouveau-nés exposés à LUVOX®, aux ISRS (inhibiteurs spécifiques du recaptage de la sérotonine) ou à d'autres antidépresseurs plus récents vers la fin du troisième trimestre, il est apparu des complications qui ont nécessité une hospitalisation prolongée, une assistance respiratoire et une alimentation par sonde. Ces complications peuvent apparaître immédiatement après l'accouchement. Parmi les constatations cliniques, on a signalé détresse respiratoire, cyanose, apnée, convulsions, température instable, troubles de l'alimentation, vomissements, hypoglycémie, hypotonie, hypertonie, surréactivité, tremblements, énervement, irritabilité et pleurs ininterrompus. Ces caractéristiques correspondent soit à un effet toxique direct des ISRS et d'autres antidépresseurs plus récents ou éventuellement à un syndrome de sevrage médicamenteux. Veuillez noter que, dans certains cas, les signes cliniques sont conformes à la toxicité sérotoninergique (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Neurologique, Toxicité sérotoninergique/syndrome malin des neuroleptiques](#)).

Les données d'observation ont mis en évidence un risque accru (de moins de 2 fois) des hémorragies postpartum après une exposition à un ISRS/ISRN au cours du dernier mois de grossesse (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hématologique, Saignements anormaux](#)).

Lorsqu'il traite une femme enceinte avec LUVOX®, le médecin devrait évaluer minutieusement les bienfaits du traitement pour la mère et le risque possible pour le fœtus (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Traitement des femmes enceintes pendant le troisième trimestre](#)).

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

Des études épidémiologiques sur l'hypertension pulmonaire persistante chez le nouveau-né ont montré que la prise d'ISRS (y compris LUVOX®) durant la grossesse, particulièrement en fin de la grossesse, a été associée à un risque accru d'hypertension pulmonaire persistante chez le nouveau-né. La fréquence de l'hypertension pulmonaire persistante est de 1 à 2 pour 1 000 naissances vivantes dans

la population générale, et cette affection est associée à des taux importants de morbidité et mortalité néonatales. Lors d'une étude cas-témoin rétrospective menée chez 377 femmes ayant donné naissance à des bébés atteints d'hypertension pulmonaire persistante et 836 femmes ayant donné naissance à des nourrissons sains, le risque d'être atteint de cette affection était environ 6 fois plus élevé lorsque le fœtus avait été exposé aux ISRS après la 20<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'hypertension pulmonaire persistante de 2,4 (IC à 95 % de 1,2-4,3) associé à l'exposition fœtale aux ISRS « en début de grossesse » telle que signalée par la mère, et un risque relatif de 3,6 (IC à 95 % de 1,2-8,3) associé à la fois à une exposition fœtale aux ISRS « en début de grossesse » signalée par la mère et à la prescription anténatale d'ISRS « plus tard durant la grossesse ».

### 7.1.2 Allaitement

On n'a pas encore établi l'innocuité de LUVOX<sup>®</sup> 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 l'administrer 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.

### 7.1.3 Enfants

Enfants (< 18 ans) : On n'a pas encore établi le profil d'innocuité ni l'efficacité du médicament chez les patients de moins de 18 ans. L'usage de LUVOX<sup>®</sup> n'est pas indiqué chez les patients de moins de 18 ans (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités, LIEN POTENTIEL AVEC LA SURVENUE DE CHANGEMENTS COMPORTEMENTAUX ET ÉMOTIFS, Y COMPRIS L'AUTOMUTILATION](#)).

### 7.1.4 Personnes âgées

Personnes âgées (> 65 ans) : En raison de l'expérience clinique limitée chez les patients âgés, on recommande la prudence lors de l'administration de LUVOX<sup>®</sup> chez ces patients.

## 8 EFFETS INDÉSIRABLES

### 8.1 Aperçu des effets indésirables

Des données sur les effets indésirables de LUVOX<sup>®</sup> ont été recueillies chez des patients adultes ayant reçu un diagnostic de trouble dépressif majeur (TDM) ou de trouble obsessionnel compulsif (TOC), traités par LUVOX<sup>®</sup> dans le cadre d'études cliniques.

### 8.2 Effets indésirables observés dans les 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 à un médicament qui sont tirés d'études cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des événements indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux.

Dans les études cliniques, les effets indésirables les plus souvent associés à l'administration de LUVOX<sup>®</sup>

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

#### Effets indésirables entraînant l'arrêt du traitement

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

#### Fréquence des effets indésirables

Les effets indésirables survenus chez  $\geq 5\%$  des patients dans le cadre des études cliniques à double insu comparatives avec 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 comparatives avec placebo sur la dépression et le trouble obsessionnel compulsif (TOC)\*\*

Pourcentage de patients ayant signalé des effets indésirables				
Système / Effet indésirable	Dépression		TOC	
	Fluvoxamine (N=222)	Placebo (N=192)	Fluvoxamine (N=160)	Placebo (N=160)
Organisme entier				
Céphalée	22	19	20	24
Douleur	6	4	4	1
Asthénie	5	3	29	9
Infection	-	-	11	9
Douleur abdominale	4	4	6	8
Syndrome grippal	-	-	5	4
Système gastro-intestinal				
Nausée	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

Pourcentage de patients ayant signalé des effets indésirables				
Système / Effet indésirable	Dépression		TOC	
	Fluvoxamine (N=222)	Placebo (N=192)	Fluvoxamine (N=160)	Placebo (N=160)
Dyspepsie	3	0	14	9
Système nerveux				
Somnolence	26	9	27	9
Agitation	16	9	4	0
Insomnie	14	10	31	15
Étourdissement	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
Appareil respiratoire				
Pharyngite	-	-	6	5
Rhinite	1	3	6	2
Peau				
Transpiration accrue	11	13	7	2
Organes des sens				
Accommodation anormale	6	6	-	-
Altération du goût	3	3	5	0
Appareil génito-urinaire				
Fréquence urinaire	2	2	5	1
Éjaculation anormale	1	0	18+	0
<p>* L'ajustement posologique au début de l'étude a varié entre les études sur la dépression et sur le TOC. Dans la dépression, le maléate de fluvoxamine a été administré : Jour 1, 50 mg ; Jour 2, 100 mg ; Jour 3, 150 mg puis ajusté selon la réponse. Dans le TOC, le maléate de fluvoxamine a été administré : Jours 1 à 4, 50 mg ; Jours 5 à 8, 100 mg ; Jours 9 à 14, 150 mg puis ajusté selon la réponse.</p> <p>+ Corrigé pour le sexe (hommes : n = 78)</p> <p>REMARQUE : Les résultats présentés dans ce tableau ont été arrondis au chiffre entier le plus près.</p>				

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

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

On a signalé des effets indésirables à l'arrêt du traitement par LUVOX<sup>®</sup>, (particulièrement dans les cas d'arrêt brutal) qui comprenaient, mais sans s'y limiter, les réactions suivantes : étourdissements, rêves anormaux, troubles sensoriels (y compris paresthésie et sensations de choc électrique), troubles du sommeil (y compris insomnie et rêves intenses), agitation, irritabilité, anxiété, fatigue, confusion, instabilité émotionnelle, céphalées, tremblements, nausées, vomissements, diarrhée, transpiration, palpitations ou d'autres symptômes qui pourraient être significatifs sur le plan clinique. On a décrit des cas isolés de symptômes de sevrage chez le nouveau-né après l'utilisation de LUVOX<sup>®</sup> à la fin de la grossesse (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Arrêt du traitement](#) et [7.1 Populations particulières, 7.1.1 Femmes enceintes](#)). Généralement, ces symptômes sont légers ou modérés et se résolvent spontanément; ils peuvent toutefois être graves et (ou) prolongés chez certains patients. Ils se produisent habituellement dans les premiers jours suivant l'arrêt du traitement, mais ont également été signalés, dans de très rares cas, chez des patients qui avaient sauté une dose par mégarde.

La surveillance des patients est de rigueur en cas de survenue de ces symptômes ou de tout autre symptôme. On recommande de réduire graduellement la posologie sur une période de plusieurs semaines, si possible, plutôt que de cesser brusquement le traitement. Si des symptômes intolérables surviennent après une diminution de la dose ou à l'arrêt du traitement, il faut alors ajuster la posologie en fonction de la réponse clinique du patient (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.1 Considérations posologiques](#)).

### 8.3 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques

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

Les effets indésirables sont de plus classés par appareil ou système et énumérés en ordre de fréquence décroissante selon les définitions suivantes : fréquents (survenant à 1 occasion ou plus chez au moins 1 patient sur 100), peu fréquents (survenant chez moins de 1 patient sur 100, mais au moins chez 1 patient sur 1000), ou rares (survenant chez moins de 1 patient sur 1000, mais au moins chez 1 patient sur 10 000). Le même patient peut avoir signalé de multiples effets indésirables. On doit souligner que même si ces effets indésirables sont survenus pendant le traitement par LUVOX<sup>®</sup>, 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 :	<p>Peu fréquents : vision anormale, amblyopie.</p> <p>Rares : accommodation anormale, blépharite, conjonctivite, diplopie, sécheresse des yeux, douleur oculaire, trouble lacrymal, mydriase, photophobie.</p>
Troubles gastro-intestinaux :	<p>Peu fréquents : colite, dysphagie, éructation, flatulences, gastrite, gastro-entérite, soif.</p> <p>Rares : dilatation abdominale, œsophagite, incontinence fécale, carcinome gastro-intestinal, hémorragie gastro-intestinale, gingivite, glossite, halitose, hématomèse, hernie, méléna, ulcération buccale, hémorragie rectale, stomatite, ténesme, décoloration de la langue, œdème de la langue, problèmes dentaires.</p>
Troubles généraux et atteintes au point d'administration :	<p>Peu fréquents : blessure accidentelle, réaction allergique, douleur thoracique, frissons, fièvre, syndrome grippal, douleur, pâleur, œdème périphérique.</p> <p>Rares : frissons, œdème, fièvre, œdème du visage, obnubilation, raideur de la nuque, surdosage, douleur pelvienne, parosmie, perte du goût.</p>
Troubles hépatobiliaires :	<p>Rares : douleur biliaire, hépatite, ictère, anomalies des épreuves de fonction hépatique, anomalies de la fonction hépatique.</p>
Infections et infestations :	<p>Peu fréquents : bronchite, herpès simplex, herpès zoster, infection, pneumonie, sinusite.</p>
Troubles du métabolisme et de la nutrition :	<p>Peu fréquents : augmentation de l'appétit, perte de poids.</p> <p>Rares : intolérance à l'alcool, déshydratation, obésité.</p>
Troubles musculosquelettiques et atteintes du tissu conjonctif :	<p>Peu fréquents : arthralgie, arthrose, dorsalgie, myalgie, myasthénie, cervicalgie, tétanie.</p> <p>Rares : arthrite, douleur osseuse, crampes dans les jambes, fracture pathologique, polyarthrite rhumatoïde.</p>
Néoplasmes :	<p>Rare : néoplasie du SNC.</p>
Troubles du système nerveux :	<p>Peu fréquents : démarche anormale, acathisie, amnésie, ataxie, confusion, accident cérébrovasculaire, hyperkinésie, hypertonie, hypoesthésie, hypokinésie, manque de coordination, salivation accrue, migraine, paresthésie, stupeur, secousses musculaires.</p> <p>Rares : akinésie, stimulation du SNC, coma, convulsions, dysarthrie, dyskinésie, dystonie, syndrome extrapyramidal, hémiplégie, hyperesthésie, hypotonie, myoclonie, névralgie, neuropathie, paralysie, baisse de réflexes, torticolis, trismus.</p>

Troubles psychiatriques :	<p>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.</p> <p>Rares : anorgasmie, délire, illusions, hystérie, réaction paranoïde, psychose, réaction schizophrène, syndrome du hurlement.</p>
Troubles rénaux et urinaires :	<p>Peu fréquents : dysurie, mictions fréquentes, incontinence urinaire.</p> <p>Rares : cystite, hématurie, douleur rénale, leucorrhée, nycturie, polyurie, trouble prostatique, rétention urinaire, infection urinaire, miction impérieuse.</p>
Troubles de l'appareil reproducteur et affections mammaires :	<p>Peu fréquents : éjaculation anormale, impotence, métrorragie.</p> <p>Rares : aménorrhée, douleur aux seins, dysménorrhée, lactation chez la femme, ménorragie, vaginite.</p>
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux :	<p>Peu fréquents : dyspnée, pharyngite, rhinite.</p> <p>Rares : asthme, toux accrue, épistaxis, hoquet, hyperventilation, laryngisme, laryngite, altération de la voix, bâillements.</p>
Troubles de la peau et du tissu sous-cutané :	<p>Peu fréquents : réactions d'hypersensibilité cutanée (y compris éruptions cutanées, prurit, œdème de Quincke).</p> <p>Rares : acné, alopecie, sécheresse de la peau, eczéma, furonculose, éruptions maculopapuleuses, psoriasis, urticaire.</p>
Troubles vasculaires :	<p>Peu fréquents : hypertension, hypotension, trouble vasculaire périphérique, hypotension orthostatique, vasodilatation.</p>

### 8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché

Des déclarations spontanées ne provenant pas d'études cliniques, font état des effets indésirables suivants : galactorrhée, photosensibilité, syndrome de Stevens Johnson/ nécrolyse épidermique toxique, alopecie, dysgueusie, acouphène, instabilité psychomotrice, hyperprolactinémie, trouble de la miction (y compris pollakiurie et énurésie), troubles menstruels (comme l'aménorrhée, l'hypoménorrhée, la métrorragie, la ménorragie), glaucome, fractures osseuses, syndrome de sevrage (y compris syndrome de sevrage néonatal), gain de poids, et manifestations hémorragiques (p. ex., ecchymoses, purpura, saignements gastro-intestinaux et hémorragie gynécologique) (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités, Arrêt du traitement](#)).

Des cas d'idées et de comportement suicidaires ont été signalés pendant un traitement par LUVOX® ou peu après l'arrêt du traitement. Rarement, on a fait état de toxicité sérotoninergique, d'événements semblables au syndrome malin des neuroleptiques, d'hyponatrémie et de syndrome d'antidiurèse inappropriée (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Neurologique, Toxicité sérotoninergique/syndrome malin des neuroleptiques](#) ; et [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, 9.4 Interactions médicament-médicament, Agents sérotoninergiques](#)).

Des cas de pancréatite aiguë ont été signalés avec des ISRS, y compris la fluvoxamine. Bien que dans la majorité des cas, la causalité n'a pu être établie en raison de facteurs confondants (p. ex. médicaments

concomitants ou pathologie médicale également associée à la pancréatite), le rôle possible de la fluvoxamine ne peut être exclu.

## 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

### 9.1 Interactions médicamenteuses graves

#### Interactions médicamenteuses graves

- Inhibiteurs de la monoamine-oxydase
- Thioridazine et mésoridazine
- Pimozide
- Terfénadine, astémizole et cisapride
- Tizanidine
- Rameltéon (un somnifère qui n'est pas disponible au Canada)

Voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#) et [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, 9.4 Interactions médicament-médicament](#)

### 9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

#### Métabolisme du maléate de fluvoxamine

Le fluvoxamine est principalement métabolisé par l'isoenzyme CYP2D6.

Environ 7% de la population normale possède un code génétique qui entraîne des taux réduits d'activité de la CYP2D6. On réfère à ces individus en tant que « métaboliseurs lents » (ML) de médicaments tels que la débrisoquine, la dextrométhorphane, et les antidépresseurs tricycliques. Une étude portant sur la pharmacocinétique d'une dose unique de fluvoxamine (100 mg) auprès de 13 sujets dits ML a démontré une altération des propriétés pharmacocinétiques par rapport à 16 « métaboliseurs rapides » (MR) : les  $C_{max}$ , ASC, et demi-vies moyennes augmentaient de 52 %, 200 %, et 62 %, respectivement, chez les ML comparativement au groupe des MR. La prudence est de mise chez les patients dont on sait qu'ils présentent des taux d'activité réduits de la CYP2D6 et ceux qui reçoivent en concomitance des médicaments connus pour inhiber cette isoenzyme du cytochrome P450 (p. ex., quinidine, bupropion, fluoxétine, paroxétine, cinacalcet).

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

Le maléate de fluvoxamine peut inhiber le métabolisme de médicaments ou promédicaments 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 et CYP3A4 sont inhibées dans une moindre mesure.

Les médicaments qui sont largement métabolisés par ces isoenzymes sont éliminés plus lentement et peuvent avoir une plus forte concentration plasmatique du principe actif lorsqu'ils sont administrés en association avec le maléate de fluvoxamine. L'emploi concomitant de LUVOX® et de ces médicaments doit être instauré ou ajusté à une dose faible de l'intervalle posologique. Les concentrations plasmatiques, les effets ou les effets indésirables des médicaments administrés en concomitance doivent être surveillés, et leur dose doit être réduite si nécessaire.

Dans le cas de certains médicaments, l'administration concomitante n'est peut-être pas recommandée. Ceci s'applique particulièrement aux médicaments ayant un faible indice thérapeutique (tableau 2),

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 [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités, Risque d'interactions avec les médicaments ayant un faible indice thérapeutique](#)).

Les données *in vitro* suggèrent que le maléate de fluvoxamine est un inhibiteur relativement faible de la CYP2D6. Or, la possibilité d'interactions avec des composés métabolisés par cette isoenzyme, comme la débrisoquine, la spartéine, les antidépresseurs tricycliques (p. ex., nortriptyline, amitriptyline, imipramine et désipramine), les neuroleptiques phénothiazines (p. ex. perphénazine et thioridazine) et les antiarythmiques de type 1C (p. ex., propafénone et flécaïnide), est faible.

### 9.3 Interactions médicament-comportement

#### Alcool

LUVOX® peut potentialiser les effets de l'alcool et accroître le niveau de déficience psychomotrice. À l'instar des autres psychotropes, on doit aviser les patients d'éviter de boire de l'alcool pendant le traitement par LUVOX®.

### 9.4 Interactions médicament-médicament

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

#### Inhibiteurs de la monoamine-oxydase

La coadministration de LUVOX® avec des inhibiteurs de la MAO, y compris l'antibiotique, le linézolide et le chlorure de méthylthionium (bleu de méthylène), un colorant, est contre-indiquée. LUVOX® ne doit pas être utilisé dans les 14 jours suivant l'arrêt d'un traitement par un inhibiteur de la MAO. De même, il faut attendre 14 jours après l'arrêt d'un traitement par LUVOX® avant d'amorcer un traitement par un inhibiteur de la MAO (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#) et [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Toxicité sérotoninergique/syndrome malin des neuroleptiques](#)).

#### Agents sérotoninergiques

Étant donné le mécanisme d'action de LUVOX® et la possibilité d'une toxicité sérotoninergique, la prudence est de mise quand LUVOX® est administré avec un autre médicament ou un autre agent susceptible d'influer sur les systèmes de neurotransmission sérotoninergique, comme les opioïdes (p. ex. tramadol, buprénorphine, et le produit combiné à dose fixe de buprénorphine/naloxone), le fentanyl et ses analogues, le tapentadol, la mépéridine, la méthadone et la pentazocine), la dextrométhorphan, les ISRS, les ISRN, les antidépresseurs tricycliques ou le millepertuis.

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

#### Triptans (agonistes des récepteurs 5HT<sub>1</sub>)

Des cas de toxicité sérotoninergique pouvant menacer la vie ont été signalés lors de l'administration d'inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS) et d'inhibiteurs du recaptage de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN) en association avec des triptans. Si un traitement concomitant par LUVOX® 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 [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Neurologique, Toxicité sérotoninergique/syndrome malin des neuroleptiques](#)).

### Lithium et tryptophane

On a signalé que le lithium et le tryptophane peuvent accentuer les effets sérotoninergiques de LUVOX®. Ceci peut, à de rares occasions, entraîner une toxicité sérotoninergique. Par conséquent, on doit faire preuve de prudence lorsqu'on administre le maléate de fluvoxamine en association avec du lithium ou du tryptophane (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Neurologique, Toxicité 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 LUVOX® (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hématologique, 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 médicaux capable d'abaisser ce seuil, par exemple, des antidépresseurs (tricycliques, ISRS, IRSN), des neuroleptiques (phénothiazines, thioxanthènes et butyrophénones), de la méfloquine, du bupropion et du tramadol (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Neurologique, Convulsions](#)).

Les médicaments apparaissant dans ce tableau sont fondés sur des exposés de cas ou des études sur les interactions médicamenteuses, ou encore sur les interactions potentielles en raison de l'ampleur ou de la gravité anticipée de l'interaction (ceux qui ont été identifiés comme contre-indiqués).

Tableau 2 - Interactions médicament-médicaments établies ou potentielles

Nom propre	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
Benzodiazépines (dont le métabolisme s'effectue par oxydation [p. ex., triazolam, midazolam, alprazolam et diazépam])	ÉC (alprazolam, diazépam)	Les concentrations plasmatiques des benzodiazépines, dont le métabolisme s'effectue par oxydation, sont susceptibles d'augmenter lors de l'administration conjointe de maléate de fluvoxamine.  Alprazolam et diazépam (voir Substrats de la CYP3A4 dans ce tableau).	On devrait réduire la posologie de ces benzodiazépines lorsqu'elles sont administrées en concomitance avec LUVOX®.

Nom propre	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
Benzodiazépines (métabolisées par glucuronidation [p. ex., lorazépam, oxazépam, témazépam])		Il est peu probable que LUVOX® ait une influence sur la clairance des benzodiazépines métabolisées par glucuronidation (p. ex., lorazépam, oxazépam, témazépam).	
Substrats de la CYP1A2 : antidépresseurs tricycliques (p. ex., clomipramine, imipramine, amitriptyline) et neuroleptiques (p. ex., clozapine, olanzapine, quétiapine)		On a signalé une augmentation des concentrations plasmatiques, précédemment à un état d'équilibre, d'antidépresseurs tricycliques et de neuroleptiques, qui sont métabolisés en grande partie par la CYP1A2, chez les patients qui prenaient aussi du maléate de fluvoxamine.	L'administration concomitante de LUVOX® et de substrats de la CYP1A2 doit être surveillée de près. Une diminution de la dose de ces médicaments doit être envisagée si un traitement par LUVOX est instauré.
Substrats de la CYP1A2 ayant un faible indice thérapeutique (p. ex., tacrine, théophylline, mexilétine, clozapine)	ÉC (tacrine)	Une interaction cliniquement significative peut survenir avec les substrats de la CYP1A2 ayant un faible indice thérapeutique. 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 C <sub>max</sub> et de l'ASC de la tacrine de cinq à huit fois supérieures, respectivement, à celles	L'administration concomitante de LUVOX® 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.

Nom propre	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
		obtenues avec la tacrine administrée seule.	
Substrats de la CYP2C ayant un faible indice thérapeutique (p. ex., diazépam, phénytoïne, warfarine)	É (phénytoïne)	<p>Le maléate de fluvoxamine aurait pour effet d'inhiber l'isoenzyme CYP2C et ainsi, il pourrait entrer en interaction avec les substrats de la CYP2C. Une interaction cliniquement significative peut survenir avec les substrats de la CYP2C ayant un faible indice thérapeutique, comme la phénytoïne ou la warfarine.</p> <p>La clairance du diazépam et celle de son métabolite actif N-desméthyldiazépam ont été réduites lorsque le maléate de fluvoxamine était administré concurremment.</p> <p>Warfarine (voir Warfarine ci-dessous dans ce tableau).</p>	<p>L'administration concomitante de LUVOX® et de médicaments ayant un faible indice thérapeutique doit faire l'objet d'une surveillance étroite (concentrations plasmatiques et/ou effets pharmacodynamiques des médicaments administrés en concomitance) si ces médicaments sont métabolisés par une ou plusieurs isoenzymes inhibées par la fluvoxamine. Au besoin, il est recommandé d'ajuster la posologie de ces médicaments.</p> <p>La posologie du diazépam doit être réduite lorsqu'il est administré en concomitance avec la fluvoxamine.</p>
Substrats de la CYP3A4 (p. ex., alprazolam, diltiazem, terfenadine, astémizole, cisapride)	ÉC (alprazolam, diltiazem)	<p>Le maléate de fluvoxamine étant un inhibiteur connu de l'isoenzyme CYP3A4, il peut donc entrer en interaction avec les substrats de la CYP3A4.</p> <p>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 même temps que du maléate de</p>	<p>L'administration concomitante de LUVOX® et de substrats de la CYP3A4 doit être surveillée de près. Une diminution de la dose de ces médicaments doit être envisagée si un traitement par LUVOX® est instauré.</p> <p>La dose initiale de l'alprazolam</p>

Nom propre	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
	É (terfénadine, astémizole et cisapride)	<p>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>) notés de l'alprazolam étaient deux fois supérieures à celles observées lorsque l'alprazolam était administré seul; sa clairance s'en trouvait réduite d'environ 50 %.</p> <p>Puisque le maléate de fluvoxamine est connu pour inhiber la CYP3A4, il est possible que les concentrations plasmatiques de ces médicaments soient plus élevées lorsque ceux-ci sont administrés en concomitance avec le maléate de fluvoxamine. Des élévations des concentrations plasmatiques de terfénadine, d'astémizole ou de cisapride peuvent entraîner une prolongation de l'intervalle QTc et de graves arythmies, incluant des torsades de pointes.</p>	<p>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 LUVOX®.</p> <p>L'administration concomitante de LUVOX® avec de la terfénadine, de l'astémizole ou du cisapride est contre-indiqué.</p>
Substrats de la CYP3A4 ayant un faible indice thérapeutique (carbamazépine, méthadone, cyclosporine et	É (cyclosporine, carbamazépine, méthadone) ÉC	<p>Une interaction cliniquement significative peut survenir avec les substrats de la CYP3A4 ayant un faible indice thérapeutique.</p> <p>On a constaté une</p>	<p>L'administration concomitante de LUVOX® et de médicaments ayant un faible indice thérapeutique doit faire l'objet d'une surveillance étroite (concentrations plasmatiques et/ou effets pharmacodynamiques des</p>

Nom propre	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
sildénafil)	(sildénafil)	augmentation significative du rapport concentration plasmatique/dose de méthadone lors de l'administration concurrente de maléate de fluvoxamine.	médicaments administrés en concomitance) si ces médicaments sont métabolisés par une ou plusieurs isoenzymes inhibées par la fluvoxamine. Au besoin, il est recommandé d'ajuster la posologie de ces médicaments.
Digoxine	É	Le maléate de fluvoxamine n'influe pas sur les concentrations plasmatiques de la digoxine.	Aucun ajustement posologique n'est nécessaire.
Lansoprazole	ÉC	Les inhibiteurs de la CYP2C19, comme la fluvoxamine, augmenterait probablement l'exposition systémique au lansoprazole.	On doit décourager l'emploi de LUVOX® 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 de la CYP2C19 et de 6,3 chez ceux dont le génotype était inconnu.	On doit décourager l'emploi de LUVOX® 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 LUVOX® chez les patients qui prennent du clopidogrel.

Nom propre	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
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 LUVOX® avec prudence ou envisager d'autres traitements
Propranolol et autres bêtabloquants	É (propranolol) ÉC (aténolol)	<p>Les concentrations plasmatiques du propranolol augmentent lorsque ce médicament est associé au maléate de fluvoxamine; on a observé une augmentation quintuplée des concentrations plasmatiques de propranolol lors d'études sur les interactions.</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>Il est recommandé de réduire la dose initiale du propranolol et de faire preuve de prudence lors de la 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 LUVOX® 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 concomitant de fluvoxamine peut résulter en augmentations des concentrations médicamenteuses, en raison de l'inhibition des	On doit faire preuve de prudence si un traitement concomitant par LUVOX® s'avère nécessaire.

Nom propre	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
		cytochromes CYP2C19, 1A2, 2C9 et 3A4.	
Warfarine	ÉC	<p>Pendant l'administration concomitante avec le maléate de fluvoxamine, les concentrations plasmatiques de la warfarine ont augmenté considérablement et les temps de prothrombine étaient prolongés; des études sur les interactions ont révélé une augmentation de 65 % des concentrations plasmatiques de warfarine (voir Médicaments ayant un effet sur la fonction plaquettaire [p. ex, AINS, AAS et autres anticoagulants]).</p> <p>Une altération des effets des anticoagulants, y compris une augmentation des saignements, a été signalée lorsqu'un ISRS ou un IRSN était administré avec la warfarine.</p>	<p>Il faut suivre de près les patients qui prennent de la warfarine et chez qui l'on amorce ou l'on interrompt un traitement par LUVOX® (voir <a href="#">7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hématologique, Saignements anormaux</a>).</p>
Pimozide	T	<p>LUVOX® a démontré accroître les taux plasmatiques de pimozide. L'élévation de la concentration sanguine de pimozide peut entraîner une prolongation de l'intervalle QTc et de graves arythmies, y compris les torsades de pointes.</p>	<p>La coadministration de pimozide et de LUVOX® est contre-indiquée (voir <a href="#">2 CONTRE-INDICATIONS</a>)</p>
Tizanidine	T	<p>L'exposition à la tizanidine (ASC) s'est révélée être significativement plus élevée pendant la coadministration avec LUVOX®.</p>	<p>L'administration concomitante de LUVOX® et de tizanidine est contre-indiquée en raison du risque d'hypotension importante sur le plan clinique</p>

Nom propre	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
			(voir <a href="#">2 CONTRE-INDICATIONS</a> ).
Thioridazine et mésoridazine	É	Les concentrations de la thioridazine et de ses deux métabolites actifs, la mésoridazine et la sulforidazine, étaient trois fois plus élevées suite à l'administration concomitante de maléate de fluvoxamine (25 mg deux fois par jour pendant une semaine). L'effet du maléate de fluvoxamine peut être plus prononcé lorsqu'il est administré à plus fortes doses.	L'administration de thioridazine et de mésoridazine produit une prolongation de l'intervalle QTc liée à la dose, qui est associée à de graves arythmies ventriculaires, comme les arythmies de type torsades de pointe et la mort subite. Des cas isolés de toxicité cardiaque ont été signalés lorsque le maléate de fluvoxamine a été associé à la thioridazine. L'administration concomitante de LUVOX® avec de la thioridazine ou de la mésoridazine est contre-indiquée (voir <a href="#">2 CONTRE-INDICATIONS</a> ).
Rameltéon	ÉC	Lorsque des comprimés de maléate de fluvoxamine à 100 mg deux fois par jour ont été administrés pendant 3 jours avant une dose unique de rameltéon à 16 mg administrée en concomitance avec des comprimés de maléate de fluvoxamine, l'ASC pour le rameltéon était environ 190 fois plus élevée et la C <sub>max</sub> était environ 70 fois plus élevée comparativement au rameltéon administré seul .	La coadministration de LUVOX® et de rameltéon et contre-indiquée (voir <a href="#">2 CONTRE-INDICATIONS</a> ).

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

### 9.5 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 LUVOX® et présentent des effets indésirables de la caféine (comme des tremblements, des palpitations, des nausées, de l'agitation et de l'insomnie).

## 9.6 Interactions médicament-plante médicinale

### Millepertuis

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

## 9.7 Interactions médicament-tests de laboratoire

Aucune preuve selon laquelle le médicament nuirait aux épreuves de laboratoire n'a été établie.

## 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

### 10.1 Mode d'action

Les effets antidépresseur et antiobsessionnel de LUVOX® s'expliqueraient par sa capacité d'inhiber sélectivement le recaptage de la sérotonine présynaptique des neurones cérébraux.

Ses effets sur l'activité noradrénergique sont minimales et, à l'instar de plusieurs autres inhibiteurs spécifiques du recaptage de la sérotonine, le maléate de fluvoxamine a montré une très faible affinité *in vitro* pour les récepteurs adrénergiques  $\alpha_1$ ,  $\alpha_2$ ,  $\beta_1$ , les récepteurs dopaminergiques<sub>2</sub>, histaminiques<sub>1</sub>, sérotoninergiques<sub>1</sub>, sérotoninergiques<sub>2</sub> ou muscariniques.

### 10.2 Pharmacodynamie

Il n'existe aucune donnée humaine pertinente sur l'effet pharmacodynamique de LUVOX®. Voir [16 TOXICOLOGIE NON-CLINIQUE](#).

### 10.3 Pharmacocinétique

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

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

Absorption :

La fluvoxamine administrée par voie orale est complètement absorbée. Les concentrations

plasmatiques maximales sont atteintes en 3 à 8 heures après l'administration. Comme elle subit un métabolisme de premier passage, sa biodisponibilité absolue moyenne s'établit à 53 %.

La prise concomitante de nourriture n'influence pas la pharmacocinétique de LUVOX®.

Distribution :

La liaison *in vitro* du maléate de fluvoxamine aux protéines plasmatiques humaines est d'environ 80 %, à des concentrations variant de 20 à 2000 ng/mL. Le volume de distribution chez l'humain s'établit à 25 L/kg.

Métabolisme :

Le maléate de fluvoxamine subit une transformation hépatique considérable, surtout par déméthylation oxydative, en au moins neuf métabolites, qui sont excrétés par le rein.

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.

La fluvoxamine est un puissant inhibiteur de l'activité de la CYP1A2 et de la CYP2C19. Une inhibition modérée de l'activité de la CYP2C9, de la CYP2D6 et de la CYP3A4 a également été observée (voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, 9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses](#) et [9.4 Interactions médicament-médicament](#)).

Élimination :

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

Populations et états pathologiques particuliers

- Enfants : LUVOX® n'est pas indiqué chez les patients âgés de moins de 18 ans (voir [1 INDICATIONS, 1.1 Enfants](#) et [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1 Populations particulières, 7.1.3 Enfants](#)).
- Personnes âgées : Dans une étude à l'état d'équilibre portant sur des doses de 50 et de 100 mg de LUVOX® comparant des sujets plus âgés (66 à 73 ans) et des sujets plus jeunes (19 à 35 ans), les concentrations plasmatiques maximales moyennes chez les personnes âgées étaient de 35 à 46 % plus élevées pour les doses de 50 et 100 mg, respectivement. La demi-vie d'élimination de la fluvoxamine à l'état d'équilibre se situait entre 17,4 et 25,9 heures chez les personnes âgées comparativement à entre 13,6 et 15,6 heures chez les sujets plus jeunes pour les doses de 50 et de 100 mg, respectivement. Chez les patients plus âgés, la clairance de LUVOX® était réduite d'environ 50 %.
- En raison de l'expérience clinique limitée chez les patients âgés, on recommande la prudence lors de l'administration de LUVOX® chez ces patients (voir [1 INDICATIONS, 1.2 Personnes âgées](#)).
- Insuffisance hépatique : Le métabolisme de la fluvoxamine est modifié chez les patients atteints d'une hépatopathie. Une étude de comparaison croisée (patients en santé versus patients avec insuffisance hépatique) a suggéré une diminution de 30 % de la clairance de fluvoxamine associée au dysfonctionnement hépatique. 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 [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.2 Posologie recommandée et modification posologique](#)).

- Insuffisance rénale : Les données pharmacocinétiques chez les patients souffrant d'insuffisance rénale ne sont pas disponibles. 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 [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.2 Posologie recommandée et modification posologique](#)).

## 11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

Entreposer dans un endroit sec à des températures se situant entre 15 et 25 °C. Garder à l'abri de la lumière.

## 12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Sans objet.

## PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUE

### 13 INFORMATION PHARMACEUTIQUE

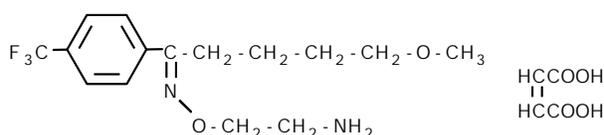
Substance pharmaceutique

Nom propre : maléate de fluvoxamine

Nom chimique : méthoxy-5 trifluorométhyl-4 valérophénone (E)-0-(maléate d' aminoéthyl-2 oxime (1:1)

Formule moléculaire et masse moléculaire :  $C_{15}H_{21}F_3N_2O_2 \cdot C_4H_4O_4$ , 434,4

Formule développée :



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

### 14 ESSAIS CLINIQUES

Les données provenant des essais cliniques sur lesquelles les indications originales ont été approuvées ne sont pas disponibles.

### 15 MICROBIOLOGIE

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit pharmaceutique.

### 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Pharmacologie détaillée

Pharmacodynamie animale :

Lors d'une série d'essais *in vitro* et *in vivo* sur des animaux, on a constaté que le principal effet pharmacologique du maléate de fluvoxamine était d'accroître les propriétés de la sérotonine par suite du blocage du mécanisme de transport membranaire actif responsable du recaptage de la sérotonine neuronale. La fluvoxamine a été efficace à inhiber le captage de la sérotonine par les plaquettes sanguines et les synaptosomes cérébraux. Le médicament a empêché la déplétion de la sérotonine par les dérivés de la tyramine grâce à sa capacité d'inhiber le mécanisme de transport membranaire actif. Par suite de cette interférence avec le mécanisme de recaptage de la sérotonine neuronale, le maléate de fluvoxamine a entraîné un ralentissement de la reconstitution de la sérotonine dans le cerveau. Les effets de l'hydroxy-5 tryptophane chez la souris et le lapin ont été intensifiés. Administrée à des rats et à des souris, la fluvoxamine, associée aux inhibiteurs de la monoamine-oxydase (chez des rats en même

temps que le tryptophane), a entraîné sur le comportement des effets analogues à ceux induits par la sérotonine. Les études sur la liaison aux récepteurs ont montré que la fluvoxamine ne présente pratiquement aucune 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 sur les animaux confirment que celle-ci 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 les rats. L'administration intrapéritonéale de 10 mg/kg à des chats confinés n'a pas provoqué de syndrome semblable à celui du diéthylamide de l'acide lysergique (LSD), mais a augmenté le comportement activé.

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

La capacité du maléate de fluvoxamine et d'autres antidépresseurs d'évoquer des signes électrographiques épileptogènes (fuseaux et pointes) a été évaluée selon les tracés de diverses régions du cerveau de rats non contraints. 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 cardio-vasculaires (et respiratoires) après l'administration de fluvoxamine.

La fluvoxamine 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 embol intraveineux; des perfusions de fluvoxamine d'une durée de deux minutes n'ont pas influé sur la tension artérielle. La fluvoxamine a entraîné une dilatation coronarienne dans des cœurs isolés de lapins. Dans des essais *in vitro*, la fluvoxamine a agi de façon remarquablement moins marquée sur la contractilité des oreillettes de cobayes que les agents tricycliques.

Chez des lapins conscients, on a observé des perturbations ECG uniquement à des doses quasi létales. Chez les chiens, la seule anomalie ECG notée après une injection intraveineuse de fluvoxamine a été

une légère prolongation de l'intervalle Q-T imputable à une réduction de la fréquence cardiaque à des doses de 10 mg/kg ou plus.

L'administration concomitante de fluvoxamine et d'un inhibiteur de la monoamine-oxydase (sulfate de tranlycypromine) a exacerbé des symptômes sérotoninergiques; on a également constaté une augmentation des effets déprimeurs des benzodiazépines et du butabarbital à l'administration en association avec la fluvoxamine. Les interactions entre les amphétamines et la fluvoxamine variaient selon les conditions de réalisation des essais. Toutefois, le médicament n'a eu aucun effet sur l'inhibition de l'activité sympathique par la guanéthidine et n'a pas accru l'activité hypotensive de la  $\alpha$ -méthylidopa.

#### Pharmacocinétique animale :

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

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

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

#### Toxicologie générale :

##### Toxicité aiguë :

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

ESPÈCE	SEXE	VOIE	DL <sub>50</sub> mg/kg (limites de confiance à 95 %)	
Souris	M	Oral	1100	(550-2200)
	F	Oral	1330	(737-2410)
	M & F	I.V.	61	(46-80)

ESPÈCE	SEXE	VOIE	DL <sub>50</sub> mg/kg (limites de confiance à 95 %)	
Rat	M	Oral	2000	(1370-2910)
	F	Oral	1470	(862-2500)
	M	I.V.	43,0	(29,5-62,6)
	F	I.V.	68,1	(46,4-100,0)
Chien	M & F	Oral	> 464	

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

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

#### Toxicité subaiguë

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

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

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

L'analyse des lipides hépatiques a révélé une baisse importante des concentrations de cholestérol dans tous les groupes de traitement, à l'exception du groupe qui a reçu des doses élevées, de même qu'une augmentation marquée des phospholipides et de tous les lipides dans le groupe traité à doses élevées. L'examen histopathologique des reins a révélé une augmentation significative de l'incidence des modifications dans le tubule rénal chez les sujets traités. On a en outre retrouvé des traces de gouttelettes de graisse dans le foie de bon nombre de sujets tant dans les groupes traités que les groupes témoins.

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

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

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

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

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

Dans la première étude, les souris ont reçu 0, 200, 300 ou 400 mg/kg/jour. On a noté une diminution de la masse corporelle chez les souris mâles du groupe traité à doses élevées ainsi qu'une accentuation de l'aspect lobulaire du foie reliée à la dose.

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

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

#### Toxicité à long terme

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

##### *Hamsters*

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

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

##### *Souris*

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

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

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

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

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

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

#### *Rats*

On a administré des doses quotidiennes de 0, 5, 20 et 80 mg/kg/jour de fluvoxamine par voie orale à des rats pendant 6 mois; la dose de 80 mg/kg a été augmentée à 100 mg/kg après 9 semaines, puis à 150 mg/kg après 20 semaines. On a remarqué une augmentation de la consommation de nourriture et de la masse corporelle chez les femelles à des doses de 20 et 80 mg/kg; la consommation d'eau a augmenté chez les rats mâles du groupe ayant reçu des doses de 80 mg/kg. On a remarqué une augmentation de la masse absolue du foie des femelles et de la masse relative du foie des mâles aux doses de 80 mg/kg. De plus, les masses relatives de la rate et du thymus ont chuté dans le groupe ayant reçu des doses de 80 mg/kg. La masse élevée du foie des femelles et la masse plus faible de la rate des mâles du groupe ayant reçu des doses de 80 mg/kg semblaient être des effets liés au médicament. Toutefois, aucune modification histopathologique n'a été observée dans ces organes.

Dans une étude spécialement conçue pour vérifier la répartition des lipides dans les tissus des rats, on a administré de la fluvoxamine pendant 52 semaines à des doses quotidiennes de 0, 10, 40 et 160 mg/kg/jour; la dose élevée a été augmentée à 200 mg/kg/jour de la semaine 40 à la semaine 52. On a noté une diminution de la consommation de nourriture et d'eau liée à la dose, de même qu'une réduction de la masse corporelle des animaux du groupe traité à doses élevées. Parmi les modifications histopathologiques, on a notamment remarqué un léger accroissement de l'incidence de vacuoles lipidiques dans les hépatocytes et un plus grand nombre d'inclusions cytoplasmiques lamellaires dans les lymphocytes des rats mâles traités. Un examen poussé des ganglions mésentériques par microscopie électronique a montré que le nombre total d'inclusions lamellaires cytoplasmiques était six fois plus élevé qu'auparavant. Ces inclusions étaient semblables à celles observées dans le cas des

médicaments entraînant une phospholipidose, un indice que la fluvoxamine peut entraîner une forme bénigne de phospholipidose.

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

#### *Chiens*

On a traité des chiens avec des doses quotidiennes de 0, 5, 15 ou 45 mg/kg/jour de fluvoxamine (capsules) pendant 7 mois, et la dose élevée a été accrue à 60 mg/kg/jour après 7 semaines, puis maintenue jusqu'à la fin de l'étude à ce niveau, sauf pendant les semaines 14 et 15 alors que la dose a été portée à 80 mg/kg/jour. Deux chiens sont décédés alors qu'ils recevaient des doses de 60 mg/kg ou 80 mg/kg. À 45 mg/kg, on a observé chez les animaux un froncement, des accès de toux et des mouvements rythmiques latéraux de la tête. À 80 mg/kg, on a noté de l'ataxie, de l'anorexie et une perte de masse, et un chien a été atteint de convulsions. On a noté à toutes les doses une mydriase qui a persisté jusqu'à 24 heures après l'administration et a régressé sur une période de 6 jours après l'arrêt du traitement.

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

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

constituées de phospholipides.

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

Carcinogénicité : On a ajouté de la fluvoxamine au régime alimentaire de rats à des doses quotidiennes de 0, 10, 40 et 160 à 240 mg/kg/jour pendant 2 ½ ans. Initialement, la dose élevée était de 160 mg/kg/jour, mais elle a été augmentée à 200 mg/kg/jour après 40 semaines et à 240 mg/kg par jour après 53 semaines. De 160 à 240 mg/kg/jour, on a noté une augmentation plus faible de la masse corporelle et une augmentation liée à la dose de la dégénérescence des hépatocytes centrolobulaires. Toutefois, la fluvoxamine n'a influé ni sur la mortalité ni sur l'incidence de tumeurs.

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

Génotoxicité :

#### Mutagénicité

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

Toxicologie pour la reproduction et le développement :

#### Études sur la reproduction

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

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

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

Les effets de la fluvoxamine sur le développement périnatal et post-natal du rat ont été évalués dans

deux études. Dans l'une, le médicament a été administré en doses quotidiennes uniques de 0, 5, 20 et 80 mg/kg à compter du jour 15 de la grossesse, pendant l'allaitement et jusqu'à 21 jours après la naissance. Il y a eu une augmentation du taux de mortalité des jeunes rats à toutes les doses, entraînant ainsi une réduction du nombre de 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 d'essai ont été élevées avec des portées-témoins dès le premier jour de vie afin de faire la distinction entre les effets directs et indirects (effets à médiation maternelle) sur le développement post-natal des jeunes rats. On a constaté que la fluvoxamine avait un effet toxique primaire sur le parent, plutôt qu'un effet sur les derniers stades de la croissance fœtale et la période périnatale immédiate. L'augmentation de la masse corporelle a été toutefois légèrement plus faible chez les jeunes rats adoptifs et non adoptifs des mères ayant été soumises aux tests pendant la période allant du jour 8 à 21 de l'allaitement.

### Tératologie

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

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

## RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

<sup>PR</sup>LUVOX®

Comprimés pelliculés de maléate de fluvoxamine

Lisez ce qui suit attentivement avant de prendre LUVOX et lors de chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Discutez de votre état de santé et de votre traitement avec votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de LUVOX.

Pour quoi LUVOX est-il utilisé?

LUVOX est utilisé chez les adultes pour soulager vos symptômes de :

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

Comment LUVOX agit-il?

LUVOX fait partie d'un groupe de médicaments antidépresseurs appelés inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS). On croit que la dépression est causée, en partie, par de faibles taux de sérotonine, un produit chimique produit naturellement dans le cerveau. On croit que LUVOX agit en faisant augmenter le taux de sérotonine dans le cerveau.

Quels sont les ingrédients dans LUVOX?

Ingrédients médicinaux : maléate de fluvoxamine.

Ingrédients non médicinaux : Silice anhydre colloïdale, hypromellose, amidon de maïs, mannitol, polyéthylèneglycol 6000, amidon prégélifié, stéaryl fumarate de sodium, talc et dioxyde de titane.

LUVOX est disponible sous les formes posologiques suivantes :

Comprimés pelliculés : 50 mg, 100 mg.

Ne prenez pas LUVOX si vous :

- êtes allergique au maléate de fluvoxamine ou à l'un des ingrédients de LUVOX (voir Quels sont les ingrédients dans LUVOX?).
- prenez actuellement, ou avez pris récemment, un antidépresseur de la famille des inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) (p. ex., sulfate de phénelzine, moclobémide) ou un antibiotique qui est un IMAO (p. ex., linézolide).
- devez recevoir, ou avez récemment reçu du bleu de méthylène (un colorant injecté dans une veine lors d'une chirurgie, d'une radiographie ou d'une autre procédure d'imagerie).
- prenez actuellement, ou avez pris récemment, d'autres médicaments utilisés pour traiter des troubles de santé mentale, tels que la thioridazine, la mésoridazine ou le pimozide.

- prenez actuellement, ou avez pris récemment des antihistaminiques, utilisés pour traiter des allergies, comme la terfénaire ou l'astémizole.
- prenez actuellement, ou avez pris récemment du cisapride, un médicament utilisé pour traiter des troubles de l'estomac.
- prenez actuellement, ou avez pris récemment, de la tizanidine, un relaxant musculaire utilisé pour traiter les lésions médullaires et la sclérose en plaques (SP).
- prenez du rameltéon, un somnifère non commercialisé au Canada.

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre LUVOX, afin de réduire la possibilité d'effets indésirables et pour assurer la bonne utilisation du médicament. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment si vous :

- avez des troubles cardiaques, hépatiques ou rénaux.
- avez des antécédents de crises convulsives ou épileptiques.
- avez des antécédents personnels ou familiaux de manie/d'hypomanie ou de trouble bipolaire.
- souffrez d'hypoglycémie, d'hyperglycémie ou de diabète sucré.
- souffrez d'un trouble hémorragique, vous faites facilement des bleus (ecchymoses) ou présentez un faible taux de plaquettes dans votre sang.
- avez de faibles taux de sodium dans votre sang.
- avez récemment subi une fracture, vous souffrez d'ostéoporose ou vous présentez des facteurs de risque d'ostéoporose.
- allaitez. LUVOX passe dans le lait maternel.
- avez des antécédents d'abus d'alcool ou de drogues.

Autres mises en garde que vous devriez connaître :

Changements dans les émotions ou le comportement :

Il est important que vous puissiez communiquer aisément avec votre professionnel de la santé 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 LUVOX, est changée. Ainsi, vous pourriez être plus anxieux, agité, hostile ou impulsif ou avoir des idées suicidaires, de vous faire du mal ou de faire du mal à d'autres personnes. Ces changements dans les émotions peuvent survenir chez les patients de tous les âges, quelle que soit l'affection contre laquelle ils prennent des médicaments comme LUVOX, mais sont plus susceptibles de toucher les patients de 18 à 24 ans. Si cela vous arrive, informez votre professionnel de la santé immédiatement. Ne décidez pas par vous-même d'arrêter de prendre LUVOX.

Effets sur la grossesse et les nouveau-nés

LUVOX 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 LUVOX et que vous venez d'apprendre que vous êtes enceinte, consultez votre professionnel de la santé immédiatement. Vous devez également consulter votre professionnel de la santé si vous prévoyez devenir enceinte. Il est très important de NE PAS arrêter votre traitement par LUVOX sans d'abord avoir consulté votre professionnel de la santé.

Si vous prenez LUVOX vers la fin de votre grossesse, vous augmentez le risque de présenter d'importants saignements peu de temps après la naissance.

On a fait état de complications graves à la naissance commandant une prolongation de l'hospitalisation, une respiration assistée et le gavage, chez certains nouveau-nés dont la mère avait pris un ISRS (inhibiteur sélectif du recaptage de la sérotonine) ou d'autres antidépresseurs récents, comme LUVOX, durant la grossesse. Dans la plupart des cas, le médicament a été pris au cours du troisième trimestre de la grossesse. Parmi les symptômes signalés, citons des difficultés à nourrir l'enfant, des problèmes respiratoires, des vomissements, des convulsions, des variations de la température corporelle, des raideurs musculaires ou un manque de tonus musculaire, de l'agitation, une peau bleutée, de l'irritabilité, une léthargie, de la somnolence, de la difficulté à dormir et des pleurs constants. Généralement, ces symptômes commençaient au cours des premières 24 heures après la naissance du bébé. Si votre bébé présente l'un ou l'autre de ces symptômes, parlez-en immédiatement avec votre professionnel de la santé.

#### Effets sur la fertilité et la fonction sexuelle :

Il est possible que la fertilité chez certains hommes et certaines femmes soit réduite pendant la prise de LUVOX. Chez les hommes, les médicaments comme LUVOX peuvent affecter votre sperme. Si vous tentez de concevoir un enfant pendant que vous prenez LUVOX, parlez-en avec votre professionnel de la santé.

LUVOX peut également causer des symptômes de dysfonctionnement sexuel. On a signalé des cas où ces symptômes perduraient même après la fin du traitement par LUVOX. Si ça vous arrive, parlez-en avec votre professionnel de la santé.

#### Graves réactions cutanées :

Prendre LUVOX peut causer de graves réactions cutanées. Celles-ci comprennent le syndrome de Stevens-Johnson et la nécrolyse épidermique toxique. Le risque est plus élevé lorsque vous commencez à prendre LUVOX. Cessez de prendre LUVOX et obtenez une aide médicale immédiate si vous présentez les symptômes suivants :

- réaction cutanée grave
- rougeur de la peau
- formation de cloques sur les lèvres, autour des yeux ou dans la bouche
- desquamation de la peau
- fièvre
- frissons
- mal de tête
- toux
- courbatures

### Fractures et ostéoporose :

Prendre LUVOX peut accroître le risque de fractures osseuses si vous êtes âgé, si vous souffrez d'ostéoporose ou si vous présentez d'autres facteurs de risque importants de fractures. Vous devriez faire preuve d'une grande prudence pour éviter les chutes, surtout si vous avez des étourdissements ou si votre tension artérielle est basse.

### Glaucome à angle fermé:

LUVOX peut causer une crise aiguë de glaucome. Faire examiner vos yeux avant de prendre LUVOX pourrait aider à identifier si vous êtes à risque de présenter un glaucome à angle fermé. Obtenez une aide médicale immédiate si vous présentez les symptômes suivants pendant la prise de LUVOX :

- douleur oculaire.
- changements au niveau de la vision.
- enflure ou rougeur dans ou autour des yeux

### Symptômes de sevrage :

Ne cessez pas de prendre LUVOX et ne modifiez pas votre dose sans en avoir d'abord parlé avec votre professionnel de la santé. Des symptômes comme étourdissements, rêves anormaux, sensations inhabituelles sur la peau (brûlements, picotements ou fourmillements), troubles du sommeil (y compris l'insomnie et les rêves intenses), confusion, fatigue, agitation, irritabilité, anxiété, instabilité émotionnelle, difficulté à se concentrer, maux de tête, tremblements, nausées, vomissements, diarrhée, sudation palpitations (battements de cœur plus rapides) et autres peuvent survenir si vous cessez de prendre LUVOX ou si vous réduisez votre dose. Ces symptômes peuvent également se manifester si vous oubliez une dose. Parlez-en immédiatement avec votre professionnel de la santé si vous présentez ces symptômes ou tout autre symptôme.

### Conduite et utilisation de machines :

LUVOX peut vous rendre somnolent. Ne conduisez pas et n'utilisez pas de machinerie jusqu'à ce que vous sachiez comment vous répondez à LUVOX.

### Analyses de sang :

LUVOX peut causer des résultats anormaux des tests sanguins, y compris des taux élevés de l'hormone prolactine dans votre sang. Votre professionnel de la santé décidera quand effectuer des analyses de sang et en interprétera les résultats.

Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits les médicaments alternatifs.

### Interactions médicamenteuses graves

Ne prenez pas LUVOX si vous prenez ou si vous avez pris récemment (au cours des 14 derniers jours) l'un ou l'autre des médicaments suivants, car vous pourriez présenter de graves effets secondaires :

- inhibiteurs de la monoamine oxydase (MAO) antidépresseurs (p. ex. sulfate de phénelzine, moclobémide) ou un inhibiteur de la MAO antibiotique (p. ex. linézolide).

- le bleu de méthylène, un colorant injecté dans une veine pendant une chirurgie, une radiographie ou d'autres procédures d'imagerie.
- d'autres médicaments utilisés pour traiter des problèmes de santé mentale, comme la thioridazine, la mésoridazine, et le pimozide.
- les antihistaminiques, utilisés pour traiter les allergies comme la terfénadine et l'astémizole.
- la cisapride, un médicament utilisé pour traiter les problèmes gastriques.
- la tizanidine, un relaxant musculaire utilisé pour traiter les lésions médullaires et la sclérose en plaques (SP).
- le rameltéon, un somnifère non disponible au Canada.

Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec LUVOX :

- d'autres antidépresseurs, comme des ISRS, des inhibiteurs du recaptage de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN) et certains tricycliques (p. ex. bupropion, fluoxétine, paroxétine, clomipramine, imipramine, amitriptyline);
- d'autres médicaments qui influent sur la sérotonine, tels que les opioïdes utilisés pour traiter la douleur (p. ex. tramadol, buprénorphine, tapentadol, mépéridine, méthadone, pentazocine, fentanyl (également utilisé en anesthésie) ou utilisés comme traitement de substitution chez des adultes avec un trouble problématique d'utilisation d'opioïdes (p. ex. buprénorphine/naloxone), le tryptophane, le millepertuis ou les triptans (utilisés pour traiter les migraines);
- agents utilisés pour le traitement de la schizophrénie, comme la clozapine, l'olanzapine et la quétiapine;
- les médicaments destinés au traitement du trouble bipolaire, comme le lithium;
- les agents utilisés pour le traitement de l'épilepsie, comme la phénytoïne, la carbamazépine, le valproate/l'acide valproïque;
- les médicaments pouvant affecter 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., Aspirin) et d'autres anti-inflammatoires non stéroïdiens (p. ex., l'ibuprofène);
- le propranolol ou d'autres agents utilisés pour le traitement de la haute tension artérielle (hypertension);
- certains médicaments utilisés pour traiter les irrégularités des battements cardiaques, comme la quinidine et la mexilétine;
- médicaments pour traiter le diabète;
- médicaments utilisés pour traiter des troubles respiratoires, comme la maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC) ou l'asthme (p. ex., la théophylline);
- médicaments contre la toux, comme le dextrométhorphan;
- les sédatifs comme les benzodiazépines (p. ex. triazolam, midazolam, alprazolam, diazépam);
- le cinacalcet, utilisé pour traiter les problèmes de la thyroïde;
- la tacrine, utilisée pour traiter la maladie d'Alzheimer;
- la cyclosporine, utilisée pour supprimer le système immunitaire;
- le sildénafil, utilisé pour traiter la dysfonction érectile;
- la bendamustine, un médicament chimiothérapeutique utilisé pour traiter le cancer;

- le diltiazem, utilisé pour traiter la douleur thoracique;
- le ropinirole, utilisé pour traiter la maladie de Parkinson;
- le millepertuis, une herbe médicinale utilisée pour traiter la dépression;
- l'alcool. Ne buvez pas d'alcool pendant la prise de LUVOX;
- la caféine. LUVOX peut accroître les effets secondaires de la caféine (tremblements, palpitations, nausée, agitation, insomnie).

#### Comment prendre LUVOX :

- Les comprimés LUVOX s'avalent entiers, avec de l'eau. Ne les croquez pas.
- Prenez LUVOX exactement comme vous l'a indiqué votre professionnel de la santé. Votre professionnel de la santé peut modifier votre dose graduellement en cours de traitement pour trouver la dose qui vous convient le mieux.
- Comme avec tous les autres antidépresseurs, l'amélioration que vous obtiendrez avec LUVOX 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 LUVOX tant que votre professionnel de la santé vous le recommande.
- N'augmentez ni ne diminuez jamais votre dose sans en avoir d'abord parlé avec votre professionnel de la santé .
- Ne cessez pas brusquement de prendre LUVOX sans en parler d'abord avec votre professionnel de la santé. L'arrêt soudain de la prise de LUVOX ou un changement de la dose peut causer des effets indésirables désagréables (voir Autres mises en garde que vous devriez connaître.).

#### Dose habituelle :

- Dépression : 100 mg à 200 mg par jour
- Trouble obsessionnel-compulsif : 100 mg à 300 mg par jour
- LUVOX 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.

#### Surdosage :

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop de LUVOX, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même en l'absence de symptômes.

#### Dose oubliée :

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

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à LUVOX?

Voici certains des effets secondaires possibles que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez LUVOX. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

Les effets indésirables peuvent comprendre les suivants :

- nausées (parfois accompagnées de vomissements)
- constipation
- diarrhée
- perte de l'appétit
- malaise 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.

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
COURANT			
Mouvements incontrôlables du corps et du visage		✓	
PEU COURANT			
Réactions allergiques : éruptions cutanées avec bosses rouges, urticaire, enflure, difficulté à respirer			✓
Acatheisie : sentiment d'agitation et impossibilité de rester assis ou immobile		✓	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
Hallucinations : voir ou entendre des choses qui ne sont pas vraiment là		✓	
FRÉQUENCE INCONNUE			
Faible taux de plaquettes dans le sang : ecchymoses ou saignement inhabituel de la peau ou ailleurs		✓	
Syndrome de Stevens Johnson / nécrolyse épidermique toxique (réactions cutanées graves) : éruption cutanée, rougeur de la peau, cloques sur les lèvres, les yeux ou la bouche, desquamation de la peau, accompagnée de fièvre, frissons, maux de tête, toux, courbatures			✓
RARE			
Faible taux sanguin de sodium : symptômes de fatigue, faiblesse, confusion s'accompagnant de douleur, raideur, incoordination musculaires		✓	
Saignement gastro-intestinal : vomissement de sang ou sang dans les selles			✓
Crises convulsives : perte de connaissance avec tremblements incontrôlables			✓
Trouble du foie : nausées, vomissements, perte d'appétit s'accompagnant de démangeaisons, de jaunissement de la peau ou des yeux et d'urines foncées			✓
Toxicité sérotoninergique/ syndrome malin des neuroleptiques : combinaison de l'ensemble ou d'une partie des éléments suivants : confusion, agitation, transpiration, tremblements, frissons, nausées,			✓

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
diarrhée, vomissements, hallucinations, secousses musculaires, fréquence cardiaque accélérée, fluctuations de la pression artérielle			
Glaucome : douleur aux yeux, changement dans la vision, enflure ou rougeur dans les yeux ou autour des yeux			✓
Changements dans les émotions ou le comportement (colère, anxiété, agitation, hostilité)		✓	
Pensées de mort ou de suicide			✓
Taux de sucre élevé dans le sang : besoin fréquent d'uriner, soif et faim intenses		✓	
Faible taux de sucre dans le sang : étourdissements, manque d'énergie, somnolence		✓	
Inflammation du pancréas : douleur abdominale qui persiste et s'aggrave lorsque vous vous allongez, nausée, vomissements		✓	

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non-mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'un effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

### Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit à Santé Canada en

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courriel, ou par télécopieur ;

ou

- Téléphonant 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.*

### Entreposage :

Conserver à température ambiante, entre 15 et 25 °C, dans un endroit sec et à l'abri de la lumière. Tenir le contenant hermétiquement fermé. Si votre professionnel de la santé vous demande d'arrêter de prendre LUVOX, veuillez retourner les quantités restantes à votre pharmacien.

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

Pour en savoir davantage au sujet de LUVOX :

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements sur le médicament pour le patient. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), le site Web du fabricant [www.mylan.ca](http://www.mylan.ca), ou peut être obtenu en téléphonant au 1-844-596-9526.

Le présent dépliant a été rédigé par BGP Pharma ULC.

Dernière révision : 20 JUL 2021

®Marque déposée d'Abbott Products Operations AG, octroyée sous licence à BGP Pharma ULC, Etobicoke, Ontario, M8Z 2S6