

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
COMPRENANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT,
À L'INTENTION DES PATIENTS

PrTEVA-FLUVOXAMINE

Comprimés de maléate de fluvoxamine

Comprimés de maléate de fluvoxamine de 50 mg et de 100 mg, destinés à la voie orale

Norme Teva

Agent antidépresseur, anti-obsessionnel

Teva Canada Limitée
30 Novopharm Court,
Toronto (Ontario)
Canada M1B 2K9
www.tevacanada.com

Date d'autorisation initiale :
Le 28 novembre 2002

Date de révision :
Le 26 janvier 2024

N° de contrôle de la présentation : 276504

MODIFICATIONS MAJEURES APPORTÉES RÉCEMMENT À L'ÉTIQUETTE

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hématologie, Neurologie, Peau, Santé reproductive : Effets potentiels chez les femmes et les hommes	06/2022
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1.1 Grossesse	06/2022

TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections sans objet au moment de l'autorisation ne figurent pas aux présentes.

MODIFICATIONS MAJEURES APPORTÉES RÉCEMMENT À 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	5
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	6
4.1 Considérations posologiques	6
4.2 Dose recommandée et ajustement posologique	7
4.4 Administration	7
4.5 Dose oubliée	7
5 SURDOSAGE	8
6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	8
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	9
7.1 Cas particuliers	17
7.1.1 Grossesse	17
7.1.2 Allaitement	18
7.1.3 Enfants	18
7.1.4 Personnes âgées	19
8 EFFETS INDÉSIRABLES	19
8.1 Aperçu des effets indésirables	19
8.2 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques	19
8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des essais cliniques	21
8.5 Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit	24
9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	24
9.1 Interactions médicamenteuses importantes	24

9.2	Aperçu des interactions médicamenteuses	24
9.3	Interactions médicament-comportement.....	25
9.4	Interactions médicament-médicament.....	26
9.5	Interactions médicament-aliments	34
9.6	Interactions médicament-plantes médicinales	34
9.7	Interactions médicament-épreuves de laboratoire	34
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	35
10.1	Mode d'action.....	35
10.2	Pharmacodynamie.....	35
10.3	Pharmacocinétique.....	35
11	CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT	37
12	DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION.....	37
	PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	38
13	RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....	38
14	ESSAIS CLINIQUES.....	39
14.3	Études de biodisponibilité comparative	39
15	MICROBIOLOGIE.....	39
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE	39
17	MONOGRAPHIE AYANT SERVI DE RÉFÉRENCE.....	51
	RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT, À L'INTENTION DES PATIENTS	52

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

TEVA-FLUVOXAMINE (maléate de fluvoxamine) est indiqué aux fins suivantes :

- **Dépression**
 - TEVA-FLUVOXAMINE peut être indiqué pour le soulagement symptomatique de la dépression chez les adultes.
 - On n'a pas systématiquement évalué l'efficacité du maléate de fluvoxamine en traitement prolongé (soit pendant plus de 5 ou 6 semaines) dans le cadre d'études contrôlées. Le médecin qui choisit d'utiliser TEVA-FLUVOXAMINE pour des périodes prolongées devrait donc réévaluer périodiquement l'utilité du médicament à long terme pour chaque patient traité.
- **Trouble obsessionnel compulsif**
 - On a montré que le maléate de fluvoxamine diminue les symptômes du trouble obsessionnel compulsif (TOC) de façon significative chez les adultes. Les obsessions ou compulsions doivent être importunes, très perturbatrices, doivent prendre du temps ou fortement entraver la vie sociale ou professionnelle de la personne qui en est atteinte.
 - On a étudié l'efficacité du maléate de fluvoxamine au cours d'études cliniques à double insu contrôlées par placebo chez des patients atteints de trouble obsessionnel compulsif en clinique externe. On n'a pas fait l'évaluation systématique de l'utilité du maléate de fluvoxamine en emploi prolongé (pour plus de 10 semaines) au cours d'études contrôlées. Le médecin qui choisit d'utiliser TEVA-FLUVOXAMINE 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) : TEVA-FLUVOXAMINE n'est pas indiqué chez les enfants 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 TEVA-FLUVOXAMINE chez ces patients.

2 CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à ce médicament ou à l'un des ingrédients, médicinaux ou non, du produit ou aux constituants du contenant. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, voir [6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT](#).
 - Administration de TEVA-FLUVOXAMINE en concomitance avec des inhibiteurs de la monoamine-oxydase (IMAO), y compris le bleu de méthylène (colorant intraveineux) et le linézolide (un antibiotique qui est un IMAO réversible non sélectif).
 - On a signalé des réactions graves, dont certaines ont été fatales, notamment d'hyperthermie, de rigidité, de myoclonie, d'instabilité du système nerveux autonome pouvant s'accompagner de fluctuations rapides des signes vitaux, d'altérations de l'état mental pouvant se manifester par de l'agitation extrême évoluant vers le délire et le coma, chez des patients ayant reçu des inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS) en association avec un IMAO. Ces réactions ont aussi été signalées chez des patients qui venaient d'interrompre récemment leur traitement par un ISRS et d'amorcer un traitement par un IMAO. Certains cas ont présenté des caractéristiques rappelant le syndrome sérotoninergique ou le syndrome malin des neuroleptiques.
 - On doit attendre au moins deux semaines après l'arrêt d'un traitement par IMAO avant d'entreprendre un traitement par TEVA-FLUVOXAMINE. On doit attendre deux semaines après l'arrêt d'un traitement par TEVA-FLUVOXAMINE avant d'amorcer un traitement par un IMAO (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Neurologie, Toxicité sérotoninergique/syndrome malin des neuroleptiques](#) et [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, 9.1 Interactions médicamenteuses importantes](#) et [9.4 Interactions médicament-médicament](#)).
 - L'administration de thioridazine, de mésoridazine, de pimozide, de terfénadine, d'astémizole ou de cisapride en concomitance avec TEVA-FLUVOXAMINE est contre-indiquée. Chacun de ces médicaments administrés seul provoque un allongement de l'intervalle QTc associé à des arythmies ventriculaires graves, comme les torsades de pointes, et à la mort subite. Il a été montré que le maléate de fluvoxamine faisait augmenter les concentrations plasmatiques de ces médicaments (voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, 9.1 Interactions médicamenteuses importantes](#) et [9.4 Interactions médicament-médicament](#)).
 - Administration de tizanidine en concomitance avec TEVA-FLUVOXAMINE (voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, 9.1 Interactions médicamenteuses importantes](#) et [9.4 Interactions médicament-médicament](#)).
-
- Administration de TEVA-FLUVOXAMINE en concomitance avec du rameltéon, un somnifère

non commercialisé au Canada (voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, 9.1 Interactions médicamenteuses importantes](#) et [9.4 Interactions médicament-médicament](#)).

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

- **TEVA-FLUVOXAMINE (maléate de fluvoxamine) n'est pas indiqué chez les enfants 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 TEVA-FLUVOXAMINE**
 - On a fait état de symptômes associés à l'interruption de l'administration du maléate de fluvoxamine ou à la réduction de sa posologie. Il convient de surveiller les patients dans le cas où de tels symptômes ou tout autre symptôme se produiraient lors d'arrêt du traitement ou suivant la diminution de la posologie.
 - On recommande de réduire graduellement la dose sur une période de plusieurs semaines, si possible, plutôt que de cesser brusquement le traitement. Si des symptômes intolérables surviennent après une diminution de la dose ou à l'arrêt du traitement, il faut alors ajuster la posologie en fonction de la réponse clinique du patient (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Arrêt du traitement](#) 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 TEVA-FLUVOXAMINE, aux ISRS (inhibiteurs spécifiques du recaptage de la sérotonine) ou à d'autres antidépresseurs plus récents vers la fin du troisième trimestre, il est apparu des complications qui ont nécessité une hospitalisation prolongée, une assistance respiratoire et une alimentation par sonde (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1 Populations et cas particuliers, 7.1.1. Femmes enceintes](#)). Lorsqu'il traite des femmes enceintes avec TEVA-FLUVOXAMINE, le médecin doit sopeser soigneusement les risques et les bienfaits possibles du traitement. Il pourrait envisager de réduire progressivement la dose de TEVA-FLUVOXAMINE 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 TEVA-FLUVOXAMINE chez ces patients.

4.2 Dose recommandée et ajustement posologique

• Dépression

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

• Trouble obsessionnel-compulsif

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

• Insuffisance hépatique ou rénale

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

4.4 Administration

On doit prendre les comprimés TEVA-FLUVOXAMINE entiers, 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 au maléate de fluvoxamine, extrêmement rares.

La plus faible dose estimée de maléate de fluvoxamine seul liée à une issue fatale est d'environ 1800 mg. La plus forte dose documentée de maléate de fluvoxamine 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 du 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 connaître les mesures à prendre en cas de surdosage présumé, communiquez avec le contre antipoison de votre région.
--

6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Tableau – Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement

Voie d'administration	Forme pharmaceutique / Teneur / Composition	Ingrédients non médicinaux
------------------------------	--	-----------------------------------

orale	Comprimés / 50 mg et 100 mg	Amidon pré-gélatinisé, cellulose microcristalline, glycolate d'amidon sodique, Opadry II blanc (cire de carnauba, dioxyde de titane, hydroxypropylméthylcellulose 2910, oxyde de fer jaune, polydextrose et polyéthylène glycol 400), poudre de mannitol et stéarylfumarate de sodium
-------	--------------------------------	---

Chaque comprimé pelliculé blanc, de forme ronde et portant une rainure profonde, renferme 50 mg de maléate de fluvoxamine et présente l'inscription « ^{FV} 50 » gravée d'un côté et « > » et de l'autre. Offert en flacons de 100 comprimés.

Chaque comprimé pelliculé blanc, de forme elliptique et portant une rainure profonde, renferme 100 mg de maléate de fluvoxamine et présente l'inscription « ^{FV} 100 » gravée d'un côté et « > » et de l'autre. Offert en flacons de 100 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 émotifs, 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 infligé du mal ou en ont infligé à d'autres. Ces événements de type agitation comprenaient les suivants : acathisie, agitation, désinhibition, labilité émotionnelle, hostilité, comportement agressif, dépersonnalisation. Dans certains cas, ces événements se sont produits dans un délai de quelques semaines après le début du traitement.

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

Jeunes adultes (de 18 à 24 ans)

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

Acathisie / Agitation psychomotrice

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

Symptômes liés à l'arrêt du traitement

Les patients traités par TEVA-FLUVOXAMINE (maléate de fluvoxamine) NE DEVRAIENT PAS interrompre brusquement leur traitement en raison du risque de symptômes associés à l'arrêt de la médication. Lorsqu'on prend la décision médicale d'interrompre le traitement par un ISRS ou un autre antidépresseur plus récent, il est recommandé de réduire graduellement les doses plutôt que de cesser brusquement le traitement (*voir [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 suivants 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 TEVA-FLUVOXAMINE 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 Cas particuliers, 7.1.1 Grossesse](#)).

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 TEVA-FLUVOXAMINE. Il faut donc informer les personnes âgées et les patients présentant des risques importants de fracture que des effets indésirables augmentant l'éventualité d'une chute, comme des étourdissements et une hypotension orthostatique, peuvent survenir surtout au début du traitement, mais aussi peu de temps après la fin du traitement. Selon les données préliminaires d'études d'observation, il y aurait une corrélation entre l'administration d'ISRS/d'IRSN et une faible densité osseuse chez les femmes et les hommes âgés. En attendant que l'on dispose d'autres données, on ne peut exclure la possibilité qu'un traitement à long terme par un ISRS/un IRSN, y compris TEVA-FLUVOXAMINE, ait un effet sur la densité osseuse, ce qui devrait être pris sérieusement en considération chez les patients atteints d'ostéoporose ou présentant d'autres facteurs de risque importants de fracture.

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 le CYP1A2, le CYP3A4 et le CYP2C ayant un faible indice thérapeutique (p. ex. la théophylline, la tacrine, la mexilétine et la clozapine [substrats du CYP1A2], la carbamazépine, la méthadone, la cyclosporine et le sildénafil [substrats du CYP3A4]), la phénytoïne et la warfarine [substrats du CYP2C]). Les patients à qui l'on administre de telles associations doivent 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 — comme le clopidogrel, agent antiplaquettaire — dont la transformation en métabolite actif est assurée par le CYP1A2 ou le CYP2C19, car une réduction cliniquement significative des taux sériques est à prévoir.

Les inhibiteurs du CYP1A2 (p. ex. la fluvoxamine) peuvent avoir une incidence sur les taux circulants de bendamustine et des métabolites actifs de cet agent antinéoplasique. Il faut donc faire preuve de prudence si l'on utilise TEVA-FLUVOXAMINE chez un patient sous bendamustine, ou encore envisager l'administration d'un autre traitement.

Appareil cardiovasculaire

Maladie concomitante

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

Conduite d'un véhicule 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 TEVA-FLUVOXAMINE n'entraîne pas d'effets indésirables fâcheux.

Système endocrinien et 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 TEVA-FLUVOXAMINE.

Hématologie

Saignements anormaux

Les ISRS et les inhibiteurs du recaptage de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN), y compris

TEVA-FLUVOXAMINE, peuvent accroître le risque de saignements en provoquant une anomalie de l'agrégation plaquettaire. L'emploi concomitant d'acide acétylsalicylique (AAS), d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), de warfarine et d'autres anticoagulants peut accroître ce risque. Des observations de cas et des études épidémiologiques (protocole avec cas témoins et cohortes) ont mis en évidence une association entre l'emploi d'agents qui interfèrent avec le recaptage de la sérotonine et la survenue de saignements gastro-intestinaux ou d'hémorragies gynécologiques. Des saignements allant des ecchymoses, hématomes, épistaxis et pétéchies à des hémorragies menaçant le pronostic vital ont été signalés en lien avec le traitement par un ISRS ou par un IRSN ([voir 8 EFFETS INDÉSIRABLES, 8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des essais cliniques](#) et [8 EFFETS INDÉSIRABLES, 8.5 Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit](#)). Les ISRS/IRSN, y compris TEVA-FLUVOXAMINE, peuvent augmenter le risque d'hémorragie du post-partum ([voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1 Cas particuliers, 7.1.1 Grossesse, Complication liées 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 TEVA-FLUVOXAMINE 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).

Fonctions hépatique/biliaire/pancréatique

Enzymes hépatiques

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

Neurologie

Crises épileptiques

Il existe un risque possible de crises épileptiques lors d'un traitement par des antidépresseurs. On a signalé de rares cas de convulsions par suite de l'administration du maléate de fluvoxamine. Toutefois, le maléate de fluvoxamine n'a pas fait l'objet d'une évaluation systématique chez des patients atteints 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 TEVA-FLUVOXAMINE chez des patients dont l'épilepsie est instable, tandis que les patients dont l'épilepsie est maîtrisée devraient être surveillés de près. On doit interrompre le traitement par TEVA-FLUVOXAMINE s'il se produit des convulsions ou si la fréquence des convulsions augmente. On a également observé des convulsions liées à l'arrêt du traitement ([voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Symptômes liés à l'arrêt du traitement et](#)

[8 EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables menant à l'arrêt du traitement](#)).

Toxicité sérotoninergique/Syndrome malin des neuroleptiques

Une toxicité sérotoninergique, aussi appelée syndrome sérotoninergique, a été signalée en de rares occasions avec le maléate de fluvoxamine, en particulier lorsque ce dernier a été utilisé en concomitance avec d'autres agents sérotoninergiques (*voir* [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, 9.4 Interactions médicament-médicament](#)).

La toxicité sérotoninergique se caractérise par une excitation neuromusculaire, une stimulation autonome (p. ex. tachycardie, bouffées vasomotrices) et une altération de l'état mental (p. ex. anxiété, agitation, hypomanie). Conformément aux critères de Hunter, le diagnostic de toxicité sérotoninergique est probable lorsque, en présence d'au moins un agent sérotoninergique, l'une des manifestations suivantes est observée :

- Clonus spontané
- Clonus inductible ou oculaire avec agitation et diaphorèse
- Tremblements et hyperréflexie
- Hypertonie et température corporelle > 38 °C avec clonus oculaire ou inductible

Le syndrome malin des neuroleptiques est un phénomène qui a également été signalé en de rares occasions avec le maléate de fluvoxamine, et en particulier lors d'une utilisation conjointe de neuroleptiques (antipsychotiques). Les manifestations cliniques du syndrome malin des neuroleptiques chevauchent souvent ceux de la toxicité sérotoninergique, dont l'hyperthermie, l'hypertonie, l'altération de l'état mental et l'instabilité autonome. Mais au contraire de ce qu'on observe avec la toxicité sérotoninergique, les patients atteints du syndrome malin des neuroleptiques peuvent présenter une rigidité musculaire « en tuyau de plomb » ainsi qu'une hyporéflexie.

L'utilisation concomitante de TEVA-FLUVOXAMINE et d'inhibiteurs de la monoamine-oxydase, dont le linézolide et le chlorure de méthylthioninium (bleu de méthylène), est contre-indiquée (*voir* [2 CONTRE-INDICATIONS](#)). TEVA-FLUVOXAMINE doit être employé avec prudence chez les patients qui reçoivent d'autres agents sérotoninergiques ou des antipsychotiques (neuroleptiques). On recommande de surveiller le patient de près si la situation clinique justifie l'administration concomitante de TEVA-FLUVOXAMINE et/ou d'autres agents sérotoninergiques ou d'antipsychotiques/neuroleptiques, en particulier au début du traitement et lors de toute augmentation de la posologie (*voir* [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, 9.4 Interactions médicament-médicament](#)). La toxicité sérotoninergique et le syndrome malin des neuroleptiques peuvent éventuellement mettre le pronostic vital en jeu. En cas de toxicité sérotoninergique ou de syndrome malin des neuroleptiques présumé, envisager l'interruption du traitement par TEVA-FLUVOXAMINE.

Ophtalmologie

Glaucome à angle étroit

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

Troubles psychiatriques

Suicide/idées suicidaires ou aggravation clinique

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

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

En raison de la comorbidité bien établie qui existe entre la dépression et d'autres troubles mentaux, les précautions observées lorsqu'on traite les patients atteints de dépression devraient également être prises lorsqu'on traite les patients touchés par d'autres maladies psychiatriques, p. ex. un trouble obsessionnel compulsif ([voir 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 TEVA-FLUVOXAMINE commande la prudence chez les patients ayant des

antécédents de manie/d'hypomanie. Il faut interrompre le traitement par TEVA-FLUVOXAMINE chez un patient qui entre dans une phase de manie.

Électroconvulsivothérapie (ETC)

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

Fonction rénale

Hyponatrémie

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

Santé reproductive : Effets potentiels chez les femmes et les hommes

- **Fécondité**

Des études sur les effets toxiques du maléate de fluvoxamine sur la reproduction du rat ont montré que cet agent nuit à la fécondité du mâle et de la femelle ([voir 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE, Reproduction et tératologie, Études sur la reproduction](#)). Des données obtenues chez les animaux ont montré que le maléate de fluvoxamine peut avoir des effets sur la qualité des spermatozoïdes. Des rapports de cas concernant l'emploi de certains ISRS chez l'être humain ont montré que les effets sur la qualité des spermatozoïdes étaient réversibles.

Aucune répercussion sur la fécondité de l'humain n'a été observée jusqu'à maintenant.

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

- **Fonction**

Les inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS) peuvent causer un

dysfonctionnement sexuel. Les patients doivent être informés de l'existence de comptes rendus faisant état de cas de dysfonctionnement sexuel prolongé dans lesquels les symptômes ont persisté malgré l'interruption du traitement par 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 Cas particuliers

7.1.1 Grossesse

Femmes enceintes et nouveau-nés

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

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

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

Des comptes rendus publiés après la commercialisation du produit indiquent que certains nouveau-nés ayant été exposés au maléate de fluvoxamine, aux ISRS (inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine) ou à d'autres antidépresseurs de nouvelle génération vers la fin du troisième trimestre ont dû être hospitalisés pendant une période prolongée, être alimentés par sonde et enfin recevoir un soutien respiratoire, cela en raison de complications pouvant survenir dès l'accouchement. Les manifestations cliniques signalées comprenaient la détresse respiratoire, la cyanose, l'apnée, des convulsions, une instabilité thermique, des troubles de l'alimentation, des vomissements, l'hypoglycémie, l'hypotonie, l'hypertonie, l'hyperréflexivité, des tremblements, l'énervement, l'irritabilité et des pleurs constants. Ces manifestations cadrent avec un effet toxique direct des ISRS ou des antidépresseurs de nouvelle génération, ou encore elles peuvent être dues à un syndrome de sevrage. Il convient de remarquer que dans certains cas, le tableau clinique cadre avec le syndrome sérotoninergique ([voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Neurologie, Toxicité sérotoninergique/Syndrome malin des neuroleptiques](#)).

Des données observationnelles ont prouvé que l'exposition à des ISRS/IRSN dans le mois

précédant la naissance entraîne une augmentation (< 2 fois) du risque d'hémorragie du post-partum ([voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hématologie, Saignements anormaux](#)).

Le médecin qui une femme enceinte par TEVA-FLUVOXAMINE doit prendre soigneusement en considération les bienfaits du traitement pour la mère et les risques potentiels pour le fœtus ([voir 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Traitement des femmes enceintes durant le troisième trimestre de la grossesse](#)).

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

Des études épidémiologiques sur l'hypertension pulmonaire persistante chez le nouveau-né ont montré que la prise d'ISRS (y compris le maléate de fluvoxamine) durant la grossesse, particulièrement en fin de la grossesse, a été associée à un risque accru d'hypertension pulmonaire persistante chez le nouveau-né. La fréquence de l'hypertension pulmonaire persistante est de 1 à 2 pour 1000 naissances vivantes dans la population générale, et cette affection est associée à des taux importants de morbidité et de 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^e semaine de grossesse, comparativement aux fœtus qui n'avaient été exposés à aucun antidépresseur durant la grossesse. Une étude menée chez 831 324 nourrissons nés en Suède de 1997 à 2005 a révélé un risque relatif d'hypertension pulmonaire persistante de 2,4 (IC₉₅ % : 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 (IC₉₅ % : 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

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

7.1.3 Enfants

Enfants (< 18 ans) : L'efficacité et l'innocuité du médicament n'ont pas été établies chez les enfants de moins de 18 ans. TEVA-FLUVOXAMINE 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 TEVA-FLUVOXAMINE chez ces patients.

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

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

8.2 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques

Les essais cliniques étant menés dans des conditions très particulières, il est possible que les taux d'effets indésirables observés dans ces conditions ne reflètent pas les taux observés en pratique. Par conséquent, ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements que les essais cliniques fournissent sur les effets indésirables d'un médicament peuvent être utiles pour déterminer les événements indésirables associés aux médicaments, et pour en évaluer les taux approximatifs dans le monde réel.

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

Effets indésirables menant à l'arrêt du traitement

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

Fréquence des effets indésirables

Les effets indésirables survenus chez $\geq 5\%$ des patients dans le cadre des essais cliniques comparatifs à double insu avec placebo sur la dépression et le trouble obsessionnel-compulsif sont présentés dans le tableau 1 pour chaque indication.

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

Pourcentage de patients ayant signalé des effets indésirables				
Système / effet indésirable	Dépression		TOC	
	Fluvoxamine (N = 222)	Placebo (N = 192)	Fluvoxamine (N = 160)	Placebo (N = 160)
Système nerveux				
Somnolence	26	9	27	9
Agitation	16	9	4	0
Insomnie	14	10	31	15
Étourdissements	15	14	9	4
Tremblements	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
Appareil digestif				
Nausées	37	11	29	7
Sécheresse buccale	26	24	12	3
Constipation	18	7	14	9
Anorexie	15	6	5	3
Diarrhée	6	6	12	9
Dyspepsie	3	0	14	9
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
Peau				
Transpiration accrue	11	13	7	2
Appareil respiratoire				
Pharyngite	-	-	6	5
Rhinite	1	3	6	2
Organes des sens				
Accommodation anormale	6	6	-	-
Altération du goût	3	3	5	0
Appareil génito-urinaire				
Pollakiurie	2	2	5	1
Éjaculation anormale	1	0	18+	0

* L'ajustement posologique au début de l'étude a varié entre les études sur la dépression et sur le TOC. Dans la dépression, le maléate de fluvoxamine a été administré : Jour 1, 50 mg ; Jour 2, 100 mg ; Jour 3, 150 mg puis 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.

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

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

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

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

On a signalé des effets indésirables à l'arrêt du traitement par le maléate de fluvoxamine (particulièrement dans les cas d'arrêt brutal) qui comprenaient, mais sans s'y limiter, les réactions suivantes : étourdissements, rêves anormaux, troubles sensoriels (y compris paresthésie et sensations de choc électrique), troubles du sommeil (y compris insomnie et rêves intenses), agitation, irritabilité, anxiété, fatigue, confusion, instabilité émotionnelle, céphalées, tremblements, nausées, vomissements, diarrhée, transpiration, palpitations ou d'autres symptômes qui pourraient être significatifs sur le plan clinique. On a décrit des cas isolés de symptômes de sevrage chez le nouveau-né après l'utilisation du maléate de fluvoxamine à la fin de la grossesse (*voir* [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités, Arrêt du traitement](#) et [7.1 Cas particuliers, 7.1.1 Grossesse](#)). 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 suivants 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 fréquents observés au cours des essais cliniques

Au cours des études de précommercialisation et de postcommercialisation, on a administré des doses multiples de maléate de fluvoxamine à environ 34 587 patients. Tous les effets indésirables survenus à 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 sont 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 le maléate de fluvoxamine, ce dernier ne les a pas nécessairement causés.

Troubles hématologiques et Rares : anémie, cyanose, ecchymose, lymphadénopathie,

lymphatiques	thrombocytopénie.
Troubles cardiaques	Peu fréquents : angine de poitrine, syncope, tachycardie. Rares : arythmie, bradycardie, extrasystoles, hémorragie, infarctus du myocarde, choc.
Troubles auriculaires et labyrinthiques	Peu fréquent : Hyperacousie. Rares : Surdité, douleur auriculaire.
Troubles oculaires	Peu fréquents : vision anormale, amblyopie. Rares : accommodation anormale, blépharite, conjonctivite, diplopie, xérophtalmie, douleur oculaire, trouble lacrymal, mydriase, photophobie.
Troubles gastro-intestinaux	Peu fréquents : colite, dysphagie, éructation, flatulence, gastrite, gastro-entérite, soif. Rares : dilatation abdominale, œsophagite, incontinence fécale, carcinome gastro-intestinal, hémorragie gastro-intestinale, gingivite, glossite, halitose, hématémèse, hernie, m�l�na, ulcération buccale, hémorragie rectale, stomatite, ténesme, changement de couleur de la langue, œdème de la langue, problèmes dentaires.
Troubles généraux et problèmes au point d'administration	Peu fréquents : blessure accidentelle, réaction allergique, douleur thoracique, frissons, fièvre, syndrome grippal, douleur, pâleur, œdème périphérique. Rares : frissons, œdème, fièvre, œdème du visage, obnubilation, raideur de la nuque, surdosage, douleur pelvienne, parosmie, perte du goût.
Troubles hépatobiliaires	Rares : douleur biliaire, hépatite, ictère, anomalies des épreuves de fonction hépatique, anomalies de la fonction hépatique.
Infections et infestations	Peu fréquents : bronchite, herpès simplex, zona, infection, pneumonie, sinusite.
Troubles métaboliques et nutritionnels	Peu fréquents : augmentation de l'appétit, perte de poids. Rares : intolérance à l'alcool, déshydratation, obésité.
Troubles de l'appareil locomoteur et des tissus conjonctifs	Peu fréquents : arthralgie, arthrose, dorsalgie, myalgie, myasthénie, cervicalgie, tétanie. Rares : arthrite, douleur osseuse, crampes dans les jambes, fracture pathologique, polyarthrite rhumato�ide.
Néoplasmes	Rare : néoplasie du SNC.
<hr/>	
Troubles du système	Peu fréquents : démarche anormale, acathisie, amnésie,

nerveux	ataxie, confusion, accident vasculaire cérébral, hyperkinésie, hypertonie, hypoesthésie, hypokinésie, manque de coordination, salivation accrue, migraine, paresthésie, stupeur, secousses musculaires.
Troubles psychiatriques	Rares : akinésie, stimulation du SNC, coma, convulsions, dysarthrie, dyskinésie, dystonie, syndrome extrapyramidal, hémiplégie, hyperesthésie, hypotonie, myoclonie, névralgie, neuropathie, paralysie, baisse de réflexes, torticolis, trismus. 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.
Troubles rénaux et urinaires	Rares : anorgasmie, délire, illusions, hystérie, réaction paranoïde, psychose, réaction schizophrène, syndrome du hurlement. Peu fréquents : dysurie, mictions fréquentes, incontinence urinaire.
Troubles de l'appareil reproducteur et affections mammaires	Rares : cystite, hématurie, douleur rénale, leucorrhée, nycturie, polyurie, trouble prostatique, rétention urinaire, infection urinaire, miction impérieuse. Peu fréquents : éjaculation anormale, impotence, métrorragie.
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	Rares : aménorrhée, douleur aux seins, dysménorrhée, lactation chez la femme, ménorragie, vaginite. Peu fréquents : dyspnée, pharyngite, rhinite.
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés	Rares : asthme, toux accrue, épistaxis, hoquet, hyperventilation, laryngisme, laryngite, altération de la voix, bâillements. Peu fréquents : réactions d'hypersensibilité cutanée (y compris éruptions cutanées, prurit, œdème de Quincke).
Troubles vasculaires	Rares : acné, alopecie, sécheresse de la peau, eczéma, furonculose, éruptions maculopapuleuses, psoriasis, urticaire. Peu fréquents : hypertension, hypotension, trouble vasculaire périphérique, hypotension orthostatique, vasodilatation.

8.5 Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit

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'idéation et de comportement suicidaires ont été signalés pendant un traitement par le maléate de fluvoxamine ou peu après l'arrêt du traitement. Rarement, on a fait état de syndrome sérotoninergique, d'événements semblables au syndrome malin des neuroleptiques, d'hyponatrémie et de syndrome d'antidiurèse inappropriée (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Neurologie, 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 les ISRS, fluvoxamine comprise. Bien qu'aucun lien de causalité n'ait pu être établi (en raison de facteurs de confusion tels que l'administration concomitante d'autres médicaments ou la présence d'autres affections associées à la pancréatite), on ne peut exclure la possibilité que la fluvoxamine ait joué un rôle.

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.1 Interactions médicamenteuses importantes

Interactions médicamenteuses importantes

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

Le code génétique d'environ 7 % de la population normale entraîne une réduction de l'activité du CYP2D6. On dit de ces personnes qu'elles sont des « métaboliseurs lents » (ML) de certains médicaments, tels que la débrisoquine, le dextrométhorphan et les antidépresseurs tricycliques. Une étude sur la pharmacocinétique d'une dose unique de 100 mg de fluvoxamine menée chez 13 ML et 16 « métaboliseurs rapides » (MR) a montré que les propriétés pharmacocinétiques du médicament diffèrent entre ces deux types de sujets. En effet, la C_{max} moyenne, l'ASC et la demi-vie observées chez les ML étaient plus élevées que celles observées chez les MR, accusant une hausse respective 52 %, 200 % et 62 %. Il faut donc faire preuve de prudence chez les patients dont l'activité du CYP2D6 est faible et chez 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 oxydatif d'autres médicaments

Le maléate de fluvoxamine peut inhiber le métabolisme de médicaments ou de 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, CYP2D6 et CYP3A4 sont inhibées dans une moindre mesure.

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

Dans le cas de certains médicaments, l'administration concomitante de maléate de fluvoxamine n'est peut-être pas recommandée. Ceci s'applique particulièrement aux médicaments ayant un faible indice thérapeutique (tableau 2), ainsi qu'aux promédicaments, comme la bendamustine et le clopidogrel, métabolisés en métabolites actifs par le CYP1A2 ou le CYP2C19, car une réduction des taux de médicament est à prévoir ([voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités, Risque d'interactions avec les médicaments ayant un faible indice thérapeutique](#)).

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

9.3 Interactions médicament-comportement

Alcool

TEVA-FLUVOXAMINE peut intensifier les effets de l'alcool et accroître la détérioration psychomotrice. Comme avec les autres médicaments psychotropes, on devrait conseiller aux patients d'éviter de consommer de l'alcool lorsqu'ils prennent TEVA-FLUVOXAMINE.

9.4 Interactions médicament-médicament

Inhibiteurs de la monoamine-oxydase

La coadministration de TEVA-FLUVOXAMINE et d'IMAO, dont le linézolide, un antibiotique, et la chlorure de méthylthionium (un colorant thiazinique portant aussi le nom de bleu de méthylène), est contre-indiquée. Les TEVA-FLUVOXAMINE ne doivent pas être utilisés dans les 14 jours suivant l'arrêt d'un traitement par IMAO. De même, il faut attendre 14 jours après l'arrêt d'un traitement par les TEVA-FLUVOXAMINE avant d'amorcer un traitement par un IMAO ([voir 2 CONTRE-INDICATIONS](#) et [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Neurologie, Toxicité sérotoninergique/Syndrome malin des neuroleptiques](#)).

Agents sérotoninergiques

Étant donné le mécanisme d'action du maléate de fluvoxamine et la possibilité d'un syndrome sérotoninergique, la prudence est de mise quand TEVA-FLUVOXAMINE est administré avec un autre médicament ou un autre agent susceptible d'influer sur les systèmes de neurotransmission sérotoninergique comme le tryptophane, les triptans, les inhibiteurs du recaptage de la sérotonine, les IMAO, le lithium, le fentanyl et ses analogues, le dextrométhorphan, le tramadol, le tapentadol, la mépéridine, la méthadone, la pentazocine ou le millepertuis.

Triptans (agonistes des récepteurs 5HT₁)

Des cas de syndrome sérotoninergique pouvant menacer la vie ont été signalés lors de l'administration d'inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS) et d'inhibiteurs du recaptage de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN) en association avec des triptans. Si un traitement concomitant par TEVA-FLUVOXAMINE et par 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, Neurologie, Toxicité sérotoninergique/syndrome malin des neuroleptiques](#)).

Lithium et tryptophane

Le lithium et le tryptophane peuvent accentuer les effets sérotoninergiques de TEVA-FLUVOXAMINE. Ceci peut, dans 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, Neurologie, 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 TEVA-FLUVOXAMINE (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hématologie, Saignements anormaux](#)).

Médicaments qui abaissent le seuil épileptogène

Les antidépresseurs dotés de propriétés sérotoninergiques peuvent abaisser le seuil épileptogène. La prudence est de mise lorsqu'on les administre en association avec d'autres produits médicinaux 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, Neurologie, Crises épileptiques](#)).

Les médicaments apparaissant dans la liste ci-après y figurent soit parce que des comptes rendus ou des études d'interactions médicamenteuses en font état, soit parce qu'il s'agit d'agents dont l'administration concomitante est contre-indiquée en raison de l'importance et de la gravité des interactions auxquelles ils pourraient donner lieu.

Tableau 2. Interactions médicament-médicament établies ou possibles

Nom propre	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
<p>Benzodiazépines (subissant un métabolisme oxydatif [p. ex. triazolam, midazolam, alprazolam et diazépam])</p> <p>Benzodiazépines (métabolisées par glucuroconjugaison [p. ex. lorazépam, oxazépam, témazépam])</p>	EC (alprazolam, diazépam)	<p>Les concentrations plasmatiques des benzodiazépines, dont le métabolisme s'effectue par oxydation, sont susceptibles d'augmenter lors de l'administration conjointe de TEVA-FLUVOXAMINE.</p> <p>Alprazolam et diazépam (<i>voir Substrats du CYP3A4 dans ce tableau</i>).</p> <p>Il est peu probable que le maléate de fluvoxamine ait une influence sur la clairance des benzodiazépines métabolisées par glucuroconjugaison (p. ex. lorazépam, oxazépam, témazépam).</p>	On devrait réduire la posologie de ces benzodiazépines lorsqu'elles sont administrées en concomitance avec TEVA-FLUVOXAMINE.
Substrats du CYP1A2 : antidépresseurs tricycliques (p. ex. clomipramine, imipramine, amitriptyline) et neuroleptiques (p. ex. clozapine, olanzapine, quétiapine)		On a signalé une augmentation des concentrations plasmatiques, précédemment à un état d'équilibre, d'antidépresseurs tricycliques et de neuroleptiques, qui sont métabolisés en grande partie par le CYP1A2, chez les patients qui prenaient aussi du maléate de fluvoxamine.	L'administration concomitante de TEVA-FLUVOXAMINE et de substrats du CYP1A2 doit être surveillée de près. Une diminution de la dose de ces médicaments doit être envisagée si un traitement par TEVA-FLUVOXAMINE est instauré.

Substrats du	EC (tacrine)	Une interaction cliniquement	L'administration concomitante de
--------------	--------------	------------------------------	----------------------------------

Nom propre	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
CYP1A2 ayant un faible indice thérapeutique (p. ex. tacrine, théophylline, mexilétine, clozapine)		<p>significative peut survenir avec les substrats du CYP1A2 ayant un faible indice thérapeutique.</p> <p>L'adjonction d'une dose unique de 40 mg de tacrine au maléate de fluvoxamine, administré à raison de 100 mg/jour, alors que les concentrations du médicament se trouvaient à l'état d'équilibre dans l'organisme, a donné lieu à des augmentations des valeurs de la C_{max} et de l'ASC de la tacrine de cinq à huit fois supérieures, respectivement, à celles obtenues avec la tacrine administrée seule.</p>	TEVA-FLUVOXAMINE et de médicaments ayant un faible indice thérapeutique doit faire l'objet d'une surveillance étroite (concentrations plasmatiques et/ou effets pharmacodynamiques des médicaments administrés en concomitance) si ces médicaments sont métabolisés par une ou plusieurs isoenzymes inhibées par la fluvoxamine. Au besoin, il est recommandé d'ajuster la posologie de ces médicaments.
Substrats du CYP2C ayant un faible indice thérapeutique (p. ex. diazépam, phénytoïne, warfarine)	C (phénytoïne)	<p>Le maléate de fluvoxamine aurait pour effet d'inhiber l'isoenzyme CYP2C et ainsi, il pourrait entrer en interaction avec les substrats du CYP2C. Une interaction cliniquement significative peut survenir avec les substrats du CYP2C ayant un faible indice thérapeutique, comme la phénytoïne ou la warfarine.</p> <p>La clairance du diazépam et celle de son métabolite actif, le N-desméthyldiazépam, ont été réduites lorsque le maléate de fluvoxamine était administré concurremment.</p> <p>Warfarine (voir Warfarine, plus bas dans ce tableau).</p>	<p>L'administration concomitante de TEVA-FLUVOXAMINE et de médicaments ayant un faible indice thérapeutique doit faire l'objet d'une surveillance étroite (concentrations plasmatiques et/ou effets pharmacodynamiques des médicaments administrés en concomitance) si ces médicaments sont métabolisés par une ou plusieurs isoenzymes inhibées par la fluvoxamine. Au besoin, il est recommandé d'ajuster la posologie de ces médicaments.</p> <p>La posologie du diazépam doit être réduite lorsqu'il est administré en concomitance avec la fluvoxamine.</p>

Substrats du	EC (alprazolam,	Le maléate de fluvoxamine	L'administration concomitante de
--------------	-----------------	---------------------------	----------------------------------

Nom propre	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
CYP3A4 (p. ex. alprazolam, diltiazem, terfénadine, astémizole, cisapride)	diltiazem)	<p>étant un inhibiteur connu de l'isoenzyme CYP3A4, il peut donc entrer en interaction avec les substrats du CYP3A4.</p> <p>Une bradycardie a été signalée lors de l'emploi concomitant de maléate de fluvoxamine et de diltiazem.</p> <p>Lorsqu'on a administré de l'alprazolam en même temps que du maléate de fluvoxamine jusqu'à ce que ceux-ci atteignent l'état d'équilibre, les concentrations plasmatiques et la valeur d'autres paramètres pharmacocinétiques (ASC, C_{max}, $T_{1/2}$) notés de l'alprazolam étaient deux fois supérieures à celles observées lorsque l'alprazolam était administré seul; sa clairance s'en trouvait réduite d'environ 50 %.</p>	<p>TEVA-FLUVOXAMINE et de substrats du CYP3A4 doit être surveillée de près. Une diminution de la dose de ces médicaments doit être envisagée si un traitement par TEVA-FLUVOXAMINE est instauré.</p> <p>La dose initiale de l'alprazolam doit être réduite de moitié et il est recommandé de l'ajuster pour obtenir la dose efficace la plus faible possible lorsqu'on l'administre en concomitance avec TEVA-FLUVOXAMINE.</p>
	C (Terfénadine, astémizole et cisapride)	<p>Étant donné que le maléate de fluvoxamine est connu pour inhiber le CYP3A4, il se pourrait que les concentrations plasmatiques de ces médicaments s'élève en cas d'administration concomitante de TEVA-FLUVOXAMINE. Une hausse des concentrations plasmatiques de la terfénadine, de l'astémizole ou du cisapride peut entraîner une prolongation de l'intervalle QTc ainsi que de graves arythmies, dont des torsades de pointes.</p>	<p>L'administration concomitante de TEVA-FLUVOXAMINE et de terfénadine, d'astémizole ou de cisapride est contre-indiquée.</p>

Substrats du CYP3A4 ayant un faible indice thérapeutique (carbamazépine, méthadone, cyclosporine et sildénafil)	C (cyclosporine, carbamazépine, méthadone) EC (sildénafil)	Une interaction cliniquement significative peut survenir avec les substrats du CYP3A4 ayant un faible indice thérapeutique. On a constaté une augmentation significative du rapport concentration plasmatique/dose de méthadone lors de l'administration concurrente de maléate de fluvoxamine.	L'administration concomitante de TEVA-FLUVOXAMINE et de médicaments ayant un faible indice thérapeutique doit faire l'objet d'une surveillance étroite (concentrations plasmatiques et/ou effets pharmacodynamiques des médicaments administrés en concomitance) si ces médicaments sont métabolisés par une ou plusieurs isoenzymes inhibées par la fluvoxamine. Au besoin, il est recommandé d'ajuster la posologie de ces médicaments.
Digoxine	C	Le maléate de fluvoxamine n'influe pas sur les concentrations plasmatiques de la digoxine.	Aucun ajustement posologique n'est nécessaire.
Lansoprazole	EC	Les inhibiteurs du CYP2C19, comme la fluvoxamine, risquent d'entraîner une augmentation de l'exposition générale au lansoprazole.	L'emploi de TEVA-FLUVOXAMINE est déconseillé chez les patients qui prennent du lansoprazole.
Oméprazole	T	En raison de l'inhibition du CYP3A4 et du CYP2C19 par la fluvoxamine — agent qui inhibe plusieurs des isoenzymes du système de cytochromes P ₄₅₀ —, l'ASC de l'oméprazole accuse une augmentation de 5,6 (CYP2C19 EMs) et de 6,3 (génotype inconnu) fois, respectivement.	L'emploi de TEVA-FLUVOXAMINE est déconseillé chez les patients qui prennent de l'oméprazole.
Promédicament : Clopidogrel	EC, T	Étant donné que la formation du métabolite actif du clopidogrel procède principalement de l'action du CYP2C19, il y a de fortes chances que les médicaments qui inhibent cette enzyme (p. ex. la fluvoxamine) entraînent une réduction des concentrations dudit métabolite actif. La portée clinique de cette interaction n'est pas connue avec certitude.	L'emploi de TEVA-FLUVOXAMINE est déconseillé chez les patients qui prennent du clopidogrel.

Promédicament : Bendamustine	T	Les inhibiteurs du CYP1A2 (p. ex. la fluvoxamine) risquent d'affecter les taux circulants de bendamustine et de ses métabolites actifs.	Il faut faire preuve de prudence si l'on utilise TEVA-FLUVOXAMINE chez un patient sous bendamustine, ou encore envisager l'administration d'un autre traitement.
Propranolol et autres bêtabloquants	C (propranolol) EC (aténolol)	Les concentrations plasmatiques du propranolol augmentent lorsque ce médicament est associé au maléate de fluvoxamine; on a observé une augmentation quintuplée des concentrations plasmatiques de propranolol lors d'études sur les interactions. Le maléate de fluvoxamine n'influe pas sur les concentrations plasmatiques d'aténolol. Contrairement au propranolol, qui est métabolisé par le foie, l'aténolol est éliminé principalement par excrétion rénale.	Il est recommandé de réduire la dose initiale du propranolol et de faire preuve de prudence lors de la l'ajustement de la dose. Aucun ajustement posologique n'est recommandé avec l'aténolol.
Ropinirole		Les concentrations plasmatiques de ropinirole peuvent augmenter lorsque ce médicament est associé à TEVA-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 TEVA-FLUVOXAMINE et après son interruption.
Valproate / Acide valproïque	T	Étant donné que le valproate et l'acide valproïque sont métabolisés presque exclusivement par le foie, l'utilisation de fluvoxamine — qui inhibe l'activité des CYP2C19, 1A2, 2C9 et 3A4 — risque d'entraîner une augmentation des taux plasmatiques de ces derniers.	Il faut faire preuve de prudence en cas de traitement concomitant par TEVA-FLUVOXAMINE.

Warfarine	EC	<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 TEVA-FLUVOXAMINE (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hématologie, Saignements anormaux).</p>
Pimozide	T	<p>Le maléate de fluvoxamine augmente les concentrations 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 des torsades de pointes.</p>	<p>L'administration concomitante de pimozide et de TEVA-FLUVOXAMINE est contre-indiquée (voir 2 CONTRE-INDICATIONS).</p>
Tizanidine	T	<p>L'exposition à la tizanidine (ASC) a subi une hausse considérable par suite de la coadministration de maléate de fluvoxamine.</p>	<p>L'administration concomitante de TEVA-FLUVOXAMINE et de tizanidine est contre-indiquée en raison du risque d'hypotension cliniquement importante (voir 2 CONTRE-INDICATIONS).</p>
Thioridazine et mésoridazine	C	<p>Les concentrations de la thioridazine et de ses deux métabolites actifs, la mésoridazine et la sulforidazine, étaient trois fois plus élevées à la suite de 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</p>	<p>L'administration de thioridazine et de mésoridazine produit une prolongation dose-dépendante de l'intervalle QTc, laquelle est associée à de graves arythmies ventriculaires, comme les arythmies de type torsades de pointes et la mort subite.</p> <p>Des cas isolés de toxicité cardiaque ont été signalés lorsque le maléate de fluvoxamine a été associé à la</p>

		prononcé lorsqu'il est administré à plus fortes doses.	thioridazine. L'administration concomitante de TEVA-FLUVOXAMINE et de thioridazine ou de mésoridazine est contre-indiquée (voir 2 CONTRE-INDICATIONS).
Rameltéon	EC	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 du rameltéon était environ 190 fois plus élevée, et la C _{max} était environ 70 fois plus élevée comparativement au rameltéon administré seul.	L'administration concomitante de TEVA-FLUVOXAMINE et de rameltéon est contre-indiquée (voir 2 CONTRE-INDICATIONS).

Légende : C = Étude de cas; EC = Essai clinique; T = Interaction théorique

9.5 Interactions médicament-aliments

Il est probable 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 TEVA-FLUVOXAMINE et qu'ils 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-plantes médicinales

Millepertuis

Comme dans le cas 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-épreuves de laboratoire

On n'a pas établi s'il existe des interactions entre ce médicament et les épreuves de laboratoire.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

Les effets antidépresseur et antiobsessionnel du maléate de fluvoxamine s'expliqueraient par sa capacité d'inhiber sélectivement le recaptage de la sérotonine présynaptique dans les neurones cérébraux.

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

10.2 Pharmacodynamie

Il n'existe aucune donnée pertinente sur l'effet pharmacodynamique du maléate de fluvoxamine chez l'être humain. 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 sur la proportionnalité entre la dose et les concentrations plasmatiques menée chez 30 volontaires sains ayant reçu des doses de maléate de fluvoxamine de 100 mg, 200 mg et 300 mg pendant 10 jours consécutifs, on a observé que l'état d'équilibre était atteint environ une semaine après l'administration du médicament. 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 la

fluvoxamine subit un métabolisme de premier passage, sa biodisponibilité absolue moyenne s'établit à 53 %.

La prise concomitante de nourriture n'influence pas la pharmacocinétique du maléate de fluvoxamine.

Distribution

La liaison *in vitro* du maléate de fluvoxamine aux protéines plasmatiques humaines est d'environ 80 %, à des concentrations variant de 20 à 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 du CYP1A2 et du CYP2C19. Une inhibition modérée du CYP2C9, du CYP2D6 et du 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 orale d'une dose de maléate de fluvoxamine marqué au carbone 14, environ 94 % de la dose radioactive est récupérée dans l'urine en 48 heures.

Populations et cas particuliers

- **Enfants** : TEVA-FLUVOXAMINE n'est pas indiqué chez les patients de moins de 18 ans ([voir 1 INDICATIONS, 1.1 Enfants et 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1 Cas particuliers, 7.1.3 Enfants](#)).
- **Personnes âgées** : Dans une étude à l'état d'équilibre portant sur des doses de maléate de fluvoxamine de 50 et de 100 mg 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 du maléate de fluvoxamine

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 TEVA-FLUVOXAMINE chez ces patients ([voir 1 INDICATIONS, 1.2 Personnes âgées](#)).
- **Insuffisance hépatique** : Le métabolisme de la fluvoxamine est altéré 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 Dose recommandée et ajustement 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 Dose recommandée et ajustement posologique](#)).

11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT

Conserver à la température ambiante (maintenue entre 15 °C et 30 °C) dans un contenant fermé hermétiquement. Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

12 DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Sans objet.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

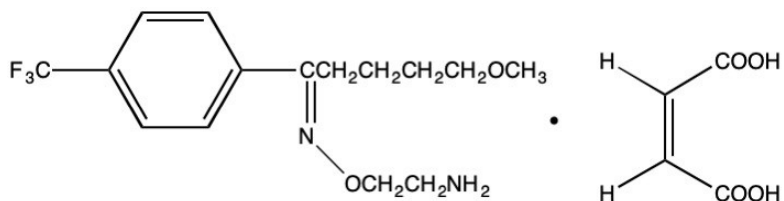
Substance médicamenteuse

Dénomination commune : Maléate de fluvoxamine

Dénomination systématique : Maléate de 5-méthoxy-4'-(trifluorométhyl)valérophenone (E)-O-(2-aminoéthyl)oxime (1:1)

Formule et masse moléculaires : $C_{15}H_{21}F_3N_2O_2 \cdot C_4H_4O_4$; 434,4 g/mol

Formule de structure :



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

14.3 Études de biodisponibilité comparative

Le tableau ci-après présente une comparaison des paramètres pharmacocinétiques des comprimés TEVA-FLUVOXAMINE de 100 mg et des comprimés Luvox[®] de 100 mg (Solvay Pharma Inc.), mesurés lors d'une étude de biodisponibilité comparative croisée à deux permutations, dans le cadre de laquelle 20 adultes à jeun en bonne santé ont reçu une dose unique de médicament après répartition aléatoire. Les données de biodisponibilité comparative présentées dans le tableau ci-dessous portent sur les 18 sujets qui ont été inclus dans l'analyse statistique.

RÉSUMÉ DES DONNÉES DE BIODISPONIBILITÉ COMPARATIVE

Fluvoxamine (1 × 100 mg) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% CV)				
Paramètre	Produit testé ¹	Produit de référence ²	Rapport des moyennes géométriques (%)	IC ₉₀ %
ASC _T (ng•h/mL)	886,7 1076,3 (70,1)	915,7 1094,7 (68,0)	96,8	91,6 – 102,4
ASC _I (ng•h/mL)	995,0 1246,7 (85,3)	978, 1253,2 (84,3)	97,6	91,9 – 103,8
C _{max} (ng/mL)	37,9 40,0 (35,7)	36,1 41,6 (38,2)	96,8	92,3 – 101,5
t _{max} ³ (h)	6,5 (3,0 – 10,0)	6,0 (3,0 – 8,0)		
t _½ ⁴ (h)	15,9 (63,1)	15,2 (60,0)		

¹ Comprimés TEVA-FLUVOXAMINE de 100 mg (maléate de fluvoxamine) (Teva Canada Limitée).

² Comprimés Luvox de 100 mg (maléate de fluvoxamine) (Solvay Pharma Inc.) achetés au Canada.

³ Exprimé sous forme de médiane (min.-max.) uniquement.

⁴ Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (% CV) uniquement.

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* menés chez 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 pour inhiber le captage de la sérotonine par les plaquettes sanguines et les synaptosomes cérébraux. Le médicament a empêché la déplétion de la sérotonine par les dérivés de la tyramine grâce à sa capacité d'inhiber le mécanisme de transport membranaire actif. Par suite de cette interférence avec le mécanisme de recaptage de la sérotonine neuronale, le maléate de fluvoxamine a entraîné un ralentissement du renouvellement en sérotonine dans le cerveau. Les effets du 5-hydroxytryptophane 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 le ptosis et l'hypothermie. De même, aucun effet stimulant n'a été observé par suite de l'administration d'analogues de la réserpine après l'administration d'une dose de fluvoxamine.

Les effets pharmacologiques de la fluvoxamine observés dans d'autres études menées chez les animaux confirment que cet agent potentialise les effets de la sérotonine. La fluvoxamine a diminué le sommeil paradoxal chez le rat et le chat, et elle 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 produit par le diéthylamide de l'acide lysergique (LSD), mais elle a augmenté le comportement activé.

L'étude de l'activité parasympholytique de la fluvoxamine a montré 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, et très peu d'effet sur le diamètre de la pupille et la motilité intestinale chez la souris. De plus, il n'a pas contré l'effet analgésique de l'oxotrimorine ni les effets sur le comportement induit par la pilocarpine chez la souris. Ces résultats confirment que 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 la dose de 10 mg/kg, et des convulsions à la dose de 50 mg/kg.

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

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

La fluvoxamine orale (25 mg/kg) n'a eu aucun effet sur la tension artérielle de rats hypertendus. On a observé une réduction passagère de la tension artérielle proportionnelle à la dose après l'administration d'un bolus intraveineux; 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 QT imputable à une réduction de la fréquence cardiaque à des doses de 10 mg/kg ou plus.

L'administration concomitante de fluvoxamine et d'un inhibiteur de la monoamine-oxydase (sulfate de tranylcypromine) a exacerbé les symptômes sérotoninergiques; on a également constaté une augmentation des effets dépressifs 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 l' α -métyldopa.

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 elle ne se chiffrait qu'à 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 forme de conjugué 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 :

ESPÈCES	SEXE	VOIE D'ADMINISTRATION	DL ₅₀ mg/kg (IC ₉₅ %)
Souris	M	Orale	1100 (550 – 2200)
	F	Orale I.V.	1330 (737 – 2410)
	M & F		61 (46 – 80)
Rat	M	Orale	2000 (1370 – 2910)
	F	Orale I.V.	1470 (862 – 2500)
	M	I.V.	43.0 (29,5 – 62,6)
	F		68.1 (46,4 – 100,0)
Chien	M & F	Orale	> 464

Les principaux symptômes de toxicité aiguë notés chez la souris et le rat à la suite de l'administration de la fluvoxamine sont apparus à des doses létales ou quasi létales et comprenaient les convulsions, la bradypnée, la mydriase et l'ataxie accompagnée d'une

augmentation du tonus musculaire. Chez le chien, l'ataxie était caractérisée par des mouvements latéraux rythmiques de la tête et par une mydriase. La fluvoxamine a aussi provoqué des vomissements chez le chien à des doses de 25 mg/kg ou 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 auxquels on avait administré le médicament par voie intraveineuse indiquaient un effet sur les systèmes nerveux central et autonome, le tonus musculaire et la conscience. L'hémoglobinurie observée à des concentrations égales ou supérieures à 10 mg/mL dénotait un effet hémolytique. Les souris ayant reçu le médicament par voie intraveineuse ont présenté des signes de dyspnée.

Toxicité subaiguë

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

Dans l'une des deux études menées chez le hamster, on a comparé les effets de la fluvoxamine, de l'imipramine et de l'amitriptyline sur les lipides sériques et hépatiques. Pendant deux semaines, on a administré aux animaux 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 la dose de 200 mg/kg, alors qu'une dose de 100 mg/kg d'amitriptyline a entraîné une élévation du cholestérol sérique et une diminution 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, diminution liée au traitement. Toutefois, après la période de récupération de 30 jours, on n'a noté aucun écart lié au traitement, à l'exception d'une concentration plus faible des phospholipides chez les mâles du groupe traités à doses élevées.

L'analyse des lipides hépatiques a révélé une baisse importante des concentrations de cholestérol dans tous les groupes de traitement, à l'exception du groupe qui a reçu des doses élevées, 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 la fréquence des modifications des tubes rénaux chez les sujets traités. On a en outre retrouvé des traces de gouttelettes lipidiques 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 par une dose de 200 mg/kg de fluvoxamine, on a remarqué une diminution dose-dépendante, 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 plus faibles 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 aux doses de 300 et 600 mg/kg, de même qu'une vacuolisation et une distension des hépatocytes à 600 mg/kg.

On a observé des modifications semblables dans la seconde étude menée chez des souris d'une autre souche. On a noté une augmentation significative 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 dose-dépendante de l'aspect lobulaire du foie.

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 1600 mg/kg et une diminution de la consommation de nourriture chez le groupe ayant reçu 1600 mg/kg.

L'autopsie a aussi révélé un changement de couleur généralisé 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 menées chez le hamster, le rat et le chien, pendant des périodes de traitement allant de 13 semaines à 2 ans.

Hamsters

Pendant l'évaluation de 13 semaines chez le hamster, la fluvoxamine a été administrée dans 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 fréquence accrue des modifications macropathologiques hépatiques, y compris l'accentuation de l'aspect lobulaire et une pâleur généralisée parfois associée à une coloration jaune-vert. Parmi les modifications hépatiques liées à la dose chez les animaux des groupes traités à doses moyennes ou élevées, on note une fine vacuolisation lipidique des hépatocytes périacineux, une forte vacuolisation lipidique 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 lipidique et une disparition partielle de la forte vacuolisation lipidique des hépatocytes centriacineux. On a toutefois remarqué une fréquence liée à la dose de forte vacuolisation lipidique 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 lipidiques, 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 montré 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 la fréquence 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 cytoplasmiques lamellaires 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 la fréquence de vacuolisation des hépatocytes et de la fréquence 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 fréquence accrue de vacuolisation des

hépatocytes (mâles seulement). On n'a observé aucune modification liée au médicament dans le groupe traité à doses faibles. On a cependant remarqué une diminution significative 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 à ce niveau jusqu'à la fin de l'étude, 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 chez 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 la fréquence 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 des glomérules 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 deux ans et demi. 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 dose-dépendante de la dégénérescence des hépatocytes centrolobulaires. Toutefois, la fluvoxamine n'a influé ni sur la mortalité ni sur la fréquence de tumeurs.

On a aussi administré de la fluvoxamine à des hamsters lors d'une étude qui a duré toute la vie des animaux (environ 2 ans); les doses 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 la fréquence de tumeurs.

Génotoxicité

Mutagénicité

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

Toxicologie relative à la reproduction et au 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 des épидидymes et une diminution du taux de gestation. En outre, une diminution de l'ovo-implantation et du nombre d'embryons a été observée à la dose la plus élevée. La dose sans effet toxique sur la fertilité était de 60 mg/kg (environ 2 fois plus élevée que la dose maximale recommandée chez l'humain en mg/m²).

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

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

Dans la seconde étude chez 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 en doses quotidiennes uniques de 0, 5, 20 et 80 mg/kg/jour du jour 6 au jour 15 de la gestation, le médicament n'a eu aucun effet sur la santé générale des animaux. Le médicament n'a également eu aucun effet sur les pertes avant et après implantation, ni sur la morphologie fœtale.

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

17 MONOGRAPHIE AYANT SERVI DE RÉFÉRENCE

Monographie de LUVOX®, comprimés de 50 mg et de 100 mg. Numéro de contrôle de la présentation : 248243, BGP Pharma ULC. 20 juillet 2021.

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT, À L'INTENTION DES PATIENTS

VEUILLEZ LIRE LE PRÉSENT DOCUMENT POUR UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

PrTEVA-FLUVOXAMINE

Comprimés de maléate de fluvoxamine

Veillez lire le présent dépliant attentivement avant de commencer à prendre **TEVA-FLUVOXAMINE**, puis chaque fois que vous faites renouveler votre ordonnance. Comme il ne s'agit que d'un résumé, ce dépliant ne contient pas tous les renseignements au sujet de ce médicament. Discutez de votre maladie et de son traitement avec votre professionnel de la santé, et demandez-lui s'il existe de nouveaux renseignements sur **TEVA-FLUVOXAMINE**.

À quoi TEVA-FLUVOXAMINE sert-il?

TEVA-FLUVOXAMINE est utilisé chez les adultes pour soulager les 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 TEVA-FLUVOXAMINE agit-il?

TEVA-FLUVOXAMINE 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 TEVA-FLUVOXAMINE agit en faisant augmenter le taux de sérotonine dans le cerveau.

Quels sont les ingrédients de TEVA-FLUVOXAMINE?

Ingrédient médicinal : Maléate de fluvoxamine

Ingrédients non médicinaux : Amidon pré-gélatinisé, cellulose microcristalline, glycolate d'amidon sodique, Opadry II blanc (cire de carnauba, dioxyde de titane, hydroxypropylméthylcellulose 2910, oxyde de fer jaune, polydextrose et polyéthylène glycol 400), poudre de mannitol et stéarylfumarate de sodium.

TEVA-FLUVOXAMINE est offert dans les formes pharmaceutiques suivantes :

Comprimés pelliculés : 50 mg et 100 mg.

Vous ne devez pas prendre TEVA-FLUVOXAMINE si vous :

- êtes allergique au maléate de fluvoxamine ou à l'un des ingrédients de TEVA-FLUVOXAMINE (*voir Quels sont les ingrédients de TEVA-FLUVOXAMINE?*);
- 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 terféndine 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 (SEP);
- prenez du rameltéon, un somnifère non commercialisé au Canada.

Avant de prendre TEVA-FLUVOXAMINE, consultez votre professionnel de la santé. Cela vous permettra d'en faire bon usage et d'éviter certains effets secondaires. Informez-le de tous vos problèmes de santé, en particulier 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 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, étant donné que TEVA-FLUVOXAMINE passe dans le lait maternel;
- avez des antécédents d'abus d'alcool ou de drogues.

Autres mises en garde pertinentes

Changements émotifs ou comportementaux

Il est important que votre professionnel de la santé et vous-même ayez une bonne communication à propos de ce que vous ressentez. Il pourrait également être utile de discuter de vos sentiments et de votre traitement avec un ami ou un proche, lequel sera en mesure de vous dire si votre état s'aggrave.

Certains patients peuvent avoir l'impression que leur état s'aggrave au début du traitement ou lorsque la dose des médicaments qu'ils prennent, comme TEVA-FLUVOXAMINE, est changée. Ainsi, vous pourriez être plus anxieux, agité, hostile ou impulsif ou avoir des idées suicidaires, de vous faire du mal ou de faire du mal à d'autres personnes. Ces changements dans les émotions peuvent survenir chez les patients de tous âges, quelle que soit l'affection contre laquelle ils prennent des médicaments comme TEVA-FLUVOXAMINE, mais ils 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 d'arrêter de prendre TEVA-FLUVOXAMINE de votre propre chef.

Effets sur la grossesse et les nouveau-nés

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

Si vous prenez déjà TEVA-FLUVOXAMINE 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 TEVA-FLUVOXAMINE sans d'abord avoir consulté votre professionnel de la santé.

Si vous prenez TEVA-FLUVOXAMINE 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 TEVA-FLUVOXAMINE, 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 fécondité et la fonction sexuelle

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

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

Graves réactions cutanées

La prise de TEVA-FLUVOXAMINE 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 TEVA-FLUVOXAMINE. **Cessez de prendre TEVA-FLUVOXAMINE 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

La prise de TEVA-FLUVOXAMINE 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

TEVA-FLUVOXAMINE peut causer une crise aiguë de glaucome. Faire examiner vos yeux avant de prendre TEVA-FLUVOXAMINE 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 TEVA-FLUVOXAMINE :

- douleur oculaire
- changements visuels
- enflure ou rougeur dans les yeux ou autour des yeux

Symptômes de sevrage

Ne cessez pas de prendre TEVA-FLUVOXAMINE 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 (brûlures, 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 TEVA-FLUVOXAMINE 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 d'un véhicule et utilisation de machines

TEVA-FLUVOXAMINE peut causer de la somnolence. Avant de conduire un véhicule ou d'utiliser des machines, attendez de voir comment vous réagissez à TEVA-FLUVOXAMINE.

Analyses de sang

TEVA-FLUVOXAMINE 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.

Informez votre médecin de tous les médicaments que vous prenez, qu'il s'agisse de produits d'ordonnance ou en vente libre, de vitamines, de minéraux, de suppléments naturels ou encore de produits de médecine douce.

Interactions médicamenteuses importantes

Ne prenez pas TEVA-FLUVOXAMINE si vous prenez ou si vous avez pris récemment (au cours des 14 derniers jours) l'un ou l'autre des médicaments figurant dans la liste ci-dessous, 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).
- Bleu de méthylène, un colorant injecté dans une veine pendant une chirurgie, une radiographie ou d'autres procédures d'imagerie.
- Autres médicaments utilisés pour traiter des problèmes de santé mentale, comme la

thioridazine, la méso­ridazine ou le pimo­zide.

- Antihistaminiques, agents utilisés pour traiter les allergies comme la terfé­nadine et l'astémizole.
- Cisapride, un médicament utilisé pour traiter les problèmes gastriques.
- Tizanidine, un relaxant musculaire utilisé pour traiter les lésions médullaires et la sclérose en plaques (SEP).
- Rameltéon, un somnifère non disponible au Canada.

Les produits ci-dessous pourraient interagir avec TEVA-FLUVOXAMINE :

- d'autres antidépresseurs, comme des ISRS, des inhibiteurs du recaptage de la sérotonine et de la norépinéphrine (IRSN) et certains tricycliques (p. ex. bupropion, fluoxétine, paroxétine, clomipramine, imipramine, amitriptyline);
- d'autres médicaments qui ont un effet 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 ayant un trouble d'utilisation problématique d'opioïdes (p. ex. buprénorphine/naloxone), le tryptophane, le millepertuis ou les triptans (utilisés pour traiter les migraines);
- les 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;
- les médicaments utilisés pour traiter des troubles respiratoires, comme la maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC) ou l'asthme (p. ex. la théophylline);
- les médicaments contre la toux, comme le dextrométhorphanne;
- 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 TEVA-FLUVOXAMINE;
- la caféine. TEVA-FLUVOXAMINE peut accroître les effets secondaires de la caféine (tremblements, palpitations, nausée, agitation, insomnie).

Utilisation du médicament

- Les comprimés TEVA-FLUVOXAMINE s'avalent entiers, avec de l'eau. Ne les croquez pas.
- Prenez TEVA-FLUVOXAMINE 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 TEVA-FLUVOXAMINE est graduelle. Vous devez continuer de prendre votre médicament même si vous ne vous sentez pas mieux, car il faut parfois quelques semaines avant que votre médicament soit efficace. Continuez de prendre TEVA-FLUVOXAMINE 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 TEVA-FLUVOXAMINE sans en parler d'abord avec votre professionnel de la santé. L'arrêt soudain de la prise de TEVA-FLUVOXAMINE ou un changement de la dose peut causer des effets indésirables désagréables (*voir Autres mises en garde pertinentes*).

Dose habituelle

- Dépression : 100 mg à 200 mg par jour
- Trouble obsessionnel-compulsif : 100 mg à 300 mg par jour
- Les comprimés TEVA-FLUVOXAMINE se prennent habituellement une fois par jour au coucher. Cependant, les doses dépassant 150 mg peuvent être fractionnées de telle sorte qu'une dose maximale de 150 mg soit prise au coucher.

Surdosage

Si vous pensez que vous-même ou une personne dont vous prenez soin avez pris une dose trop

élevée de TEVA-FLUVOXAMINE, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, avec le service des urgences d'un hôpital ou encore avec le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée

Si vous avez oublié de prendre une dose, n'essayez pas de vous rattraper en doublant la dose suivante. Prenez simplement la prochaine au moment prévu et essayer de ne plus omettre de dose.

Effets secondaires possibles de TEVA-FLUVOXAMINE

La liste qui suit ne contient que quelques-uns des effets secondaires possibles de TEVA-FLUVOXAMINE. Si vous ressentez un effet secondaire qui n'y figure pas, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Les effets indésirables peuvent comprendre les manifestations suivantes :

- nausées (parfois accompagnées de vomissements)
- constipation
- diarrhée
- perte de l'appétit
- malaise gastrique
- troubles du sommeil
- sécheresse buccale
- tremblements (mouvements 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 le médicament et obtenez des soins médicaux d'urgence
	Dans les cas graves seulement	Dans tous les cas	
FRÉQUENT			
Mouvements incontrôlables du corps et du visage.		✓	
PEU FRÉQUENT			
Réactions allergiques : Éruptions cutanées avec bosses rouges, urticaire, enflure, difficulté à respirer.			✓

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme/Effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez des soins médicaux d'urgence
	Dans les cas graves seulement	Dans tous les cas	
Acathisie : Sentiment d'agitation et impossibilité de rester assis ou immobile.		✓	
Hallucinations : Perception visuelle ou auditive de choses qui n'existent pas.		✓	
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, de raideur ou d'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, diarrhée, vomissements, hallucinations, secousses musculaires, fréquence cardiaque accélérée, fluctuations de la pression artérielle.			✓
Glaucome : Douleur oculaire, modification de la vue, enflure ou rougeur dans les yeux ou autour.			✓
Changements émotifs ou comportementaux (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.		✓	

Si vous éprouvez un symptôme ou un effet secondaire qui ne figure pas dans cette liste ou qui devient gênant au point de vous empêcher de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Signalement des effets indésirables

Vous pouvez déclarer à Santé Canada les effets secondaires soupçonnés d'être associés avec l'utilisation d'un produit de santé de l'une des deux façons suivantes :

- en visitant le site Web consacré à la déclaration des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courrier ou par télécopieur ; ou
- en composant sans frais le 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.

Conservation

Conservez ce médicament à la température ambiante (entre 15 °C et 30 °C) dans un endroit sec et à l'abri de la lumière. Gardez le contenant fermé hermétiquement. Si votre professionnel de la santé vous dit de cesser de prendre TEVA-FLUVOXAMINE, veuillez retourner les comprimés restants à votre pharmacien.

Gardez ce médicament hors de la portée et de la vue des enfants.

Pour de plus amples renseignements au sujet de TEVA-FLUVOXAMINE :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Consultez la monographie complète de ce produit, rédigée à l'intention des professionnels de la santé et comprenant les présents renseignements sur le médicament destinés aux patients, en visitant le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>) ou celui du fabricant (www.tevacanada.com), en composant le 1-800-268-4127, poste 3, ou en écrivant à druginfo@tevacanada.com.

Ce dépliant a été rédigé par Teva Canada Limitée

Dernière révision : 26 janvier 2024