

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT DESTINÉS AUX PATIENTS

^{Pr}**APO-FLUVOXAMINE**

Comprimés de maléate de fluvoxamine

Comprimés de 50 mg et de 100 mg, voie orale

BP

Antidépresseur, agent antiobsessionnel

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

Date d'homologation initiale :
12 MAI 1997

Date de révision :
21 SEP 2022

Numéro de contrôle : 266973

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES À LA MONOGRAPHIE

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	09/2022
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1.1 Femmes enceintes	09/2022
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Sang	09/2022
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Toxicité sérotoninergique/syndrome malin des neuroleptiques	09/2022
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Santé de la reproduction : Potentiel des femmes et des hommes	09/2022

TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne s'appliquent pas au moment de l'autorisation ne sont pas mentionnées.

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES À LA MONOGRAPHIE.....	2
TABLE DES MATIÈRES	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	4
1 INDICATIONS	4
1.1 Enfants	4
1.2 Personnes âgées	4
2 CONTRE-INDICATIONS	4
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	5
4.1 Considérations posologiques	5
4.2 Posologie recommandée et modification posologique	6
4.4 Administration	7
4.5 Dose oubliée	7
5 SURDOSAGE	7
6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	7
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....	8
7.1 Populations particulières	15
7.1.1 Femmes enceintes	15
7.1.2 Femmes qui allaitent.....	16
7.1.3 Enfants	16
7.1.4 Personnes âgées	16
8 RÉACTIONS INDÉSIRABLES	16
8.1 Aperçu des réactions indésirables	16

8.2	Réactions indésirables observées au cours des essais cliniques	16
8.3	Réactions indésirables moins fréquentes observées lors des essais cliniques	19
8.5	Réactions indésirables signalées après la commercialisation.....	22
9	INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	22
9.1	Interactions médicamenteuses graves	22
9.2	Aperçu des interactions médicamenteuses	23
9.3	Interactions médicament-comportement	23
9.4	Interactions médicament-médicament	24
9.5	Interactions médicament-aliment	32
9.6	Interactions médicament-herbe médicinale	32
9.7	Interactions médicament-épreuve de laboratoire	32
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE	32
10.1	Mode d'action	32
10.2	Pharmacodynamie	33
10.3	Pharmacocinétique	33
11	ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET ÉLIMINATION	35
12	INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	35
	PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	36
13	RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	36
14	ESSAIS CLINIQUES	36
14.3	Études de biodisponibilité comparative	36
15	MICROBIOLOGIE	37
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE.....	37
17	MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN	46
	RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT DESTINÉS AUX PATIENTS.....	47

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

APO-FLUVOXAMINE (maléate de fluvoxamine) est indiqué dans les cas suivants :

- Dépression :
 - APO-FLUVOXAMINE (maléate de fluvoxamine) peut être indiqué pour le soulagement des symptômes de la dépression chez les adultes.
 - L'efficacité du maléate de fluvoxamine en cas d'utilisation à long terme (c.-à-d. plus de 5 à 6 semaines) n'a pas été évaluée systématiquement dans le cadre d'essais contrôlés. Le médecin qui choisit d'utiliser le maléate de fluvoxamine durant une période prolongée doit donc réévaluer périodiquement l'utilité à long terme de ce médicament pour le patient.
- Trouble obsessionnel-compulsif :
 - Il a été montré que le maléate de fluvoxamine atténue significativement les symptômes du trouble obsessionnel-compulsif chez l'adulte. Les obsessions et les compulsions ressenties doivent être importunes, causer un bouleversement significatif, des pertes de temps ou perturber significativement les relations sociales ou le fonctionnement professionnel.
 - L'efficacité du maléate de fluvoxamine a été étudiée dans le cadre d'essais cliniques à double insu et contrôlés par placebo menés auprès de patients en consultation externe souffrant de trouble obsessionnel-compulsif. L'efficacité du maléate de fluvoxamine en cas d'utilisation à long terme (c.-à-d. plus de 10 semaines) n'a pas été évaluée systématiquement dans le cadre d'essais contrôlés. Le médecin qui choisit d'utiliser **APO-FLUVOXAMINE** durant une période prolongée doit réévaluer périodiquement l'utilité à long terme de ce médicament pour le patient.

1.1 Enfants

Enfants (< 18 ans) : FLUVOXAMINE n'est pas indiqué chez les patients âgés de moins de 18 ans (voir [**7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités ASSOCIATION POSSIBLE AVEC DES MODIFICATIONS COMPORTEMENTALES ET ÉMOTIONNELLES, Y COMPRIS L'AUTOMUTILATION**](#)).

1.2 Personnes âgées

Personnes âgées (> 65 ans) :

Étant donné que l'expérience clinique est limitée dans le groupe des personnes âgées, la prudence est de mise lors de l'administration d' APO-FLUVOXAMINE aux patients âgés.

2 CONTRE-INDICATIONS

- Patients qui présentent une hypersensibilité à ce médicament ou à l'un des composants du produit (y compris les ingrédients non médicinaux) ou du contenant. Pour la liste complète des

ingrédients, voir [6 FORMES PHARMACEUTIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT](#).

- Administration concomitante d' APO-FLUVOXAMINE et d'inhibiteurs de la monoamine-oxydase (IMAO), y compris le bleu de méthylène (colorant intraveineux) et le linézolide (antibiotique inhibant la monoamine-oxydase de manière réversible et non sélective).
 - Chez des patients recevant des inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS) conjointement avec des IMAO, des réactions graves et parfois mortelles (dont hyperthermie, rigidité, myoclonie, instabilité autonome parfois accompagnée de fluctuations rapides des signes vitaux et changements de l'état mental comme une agitation extrême progressant vers le délire et le coma) ont été signalées. Ces réactions sont également survenues, après arrêt récent d'un ISRS, au début d'un traitement par un IMAO. Dans certains cas, les symptômes étaient évocateurs d'un syndrome sérotoninergique ou d'un syndrome malin des neuroleptiques.
 - Il faut laisser s'écouler au moins deux semaines après l'arrêt du traitement par un IMAO avant l'instauration du traitement par APO-FLUVOXAMINE. Un traitement par un IMAO ne doit pas être instauré dans les deux semaines suivant l'arrêt du traitement par APO-FLUVOXAMINE (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction neurologique, Toxicité sérotoninergique/syndrome malin des neuroleptiques, 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, 9.1 interactions médicamenteuses graves et 9.4 Interactions médicament-médicament](#)).
- Administration concomitante d' APO-FLUVOXAMINE et de thioridazine, de mésoridazine, de pimoïde, de terfénaire, d'astémizole ou de cisapride. Chacun de ces médicaments à lui seul produit un allongement de l'intervalle QTc qui est associé à des arythmies ventriculaires graves, telles que des arythmies de type torsade de pointes et une mort subite, et il a été démontré que le maléate de fluvoxamine augmente les concentrations plasmatiques de ces médicaments (voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, 9.1 Interactions médicamenteuses graves et 9.4 Interactions médicament-médicament](#)).
- Administration concomitante d' APO-FLUVOXAMINE et de tizanidine (voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, 9.1 Interactions médicamenteuses graves et 9.4 Interactions médicament-médicament](#)).
- Administration concomitante d' APO-FLUVOXAMINE et de rameltéon, un somnifère non offert au Canada (voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, 9.1 Interactions médicamenteuses graves et 9.4 Interactions médicament-médicament](#)).

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

- FLUVOXAMINE n'est pas indiqué chez les patients de moins de 18 ans (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités ASSOCIATION POSSIBLE AVEC DES MODIFICATIONS COMPORTEMENTALES ET ÉMOTIONNELLES, Y COMPRIS L'AUTOMUTILATION](#)).

- **Arrêt du traitement par APO-FLUVOXAMINE :**

- Des symptômes associés à l'arrêt du traitement ou à la diminution de la dose de maléate de fluvoxamine ont été signalés. Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance visant à déceler ces symptômes et d'autres lors de l'arrêt du traitement ou de la réduction de la dose.
- Il est recommandé, si possible, de réduire graduellement la dose sur plusieurs semaines plutôt que de cesser brusquement la prise du médicament. En cas de symptômes intolérables après une baisse de la posologie ou l'arrêt du traitement, il faut réajuster la posologie en fonction de la réponse clinique du patient (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Arrêt du traitement](#) et [8 RÉACTIONS INDÉSIRABLES, Réactions indésirables suivant l'arrêt du traitement \[ou la réduction de la dose\]](#)).

- **Traitement des femmes enceintes au cours du troisième trimestre :**

- Selon des rapports de cas signalés après la commercialisation, certains nouveau-nés ayant été exposés à du maléate de fluvoxamine, des ISRS ou d'autres antidépresseurs plus récents vers la fin du troisième trimestre de la grossesse ont présenté des complications nécessitant une hospitalisation prolongée, une assistance respiratoire et l'alimentation par sonde (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1 Populations particulières, 7.1.1 Femmes enceintes](#)). Lorsque vous traitez des femmes enceintes par APO-FLUVOXAMINE, les risques et les bienfaits potentiels du traitement doivent être soigneusement évalués. Une diminution progressive de la dose d' APO-FLUVOXAMINE au troisième trimestre pourrait être envisagée par le médecin.

- **Utilisation chez les personnes âgées**

- Étant donné que l'expérience clinique est limitée dans le groupe des personnes âgées, la prudence est de mise lors de l'administration d' APO-FLUVOXAMINE aux patients âgés.

4.2 Posologie recommandée et modification posologique

- **Dépression :**

- **Posologie pour adultes :** Le traitement doit être instauré à la dose la plus faible possible (50 mg) une fois par jour au coucher, puis augmenté à 100 mg par jour au coucher après quelques jours, selon la tolérance. La dose quotidienne efficace se situe habituellement entre 100 et 200 mg et doit être ajustée graduellement en fonction de la réponse individuelle et de la tolérance du patient, jusqu'à un maximum de 300 mg. Les augmentations posologiques doivent être effectuées par paliers de 50 mg. Les doses supérieures à 150 mg doivent être divisées de façon à ce qu'un maximum de 150 mg soit administré au coucher.

- **Trouble obsessionnel-compulsif :**

- **Posologie pour adultes :** Le traitement doit être instauré à la dose la plus faible possible (50 mg) une fois par jour au coucher, puis augmenté à 100 mg par jour au coucher après quelques jours, selon la tolérance. La dose quotidienne efficace se situe habituellement entre 100 et 300 mg et doit être ajustée graduellement en fonction de la réponse individuelle et de la tolérance du

patient, jusqu'à un maximum de 300 mg. Si aucune amélioration n'est observée dans les 10 semaines, le traitement par APO-FLUVOXAMINE doit être réévalué. L'augmentation de la dose doit être effectuée par paliers de 50 mg. Les doses supérieures à 150 mg doivent être divisées de façon à ce qu'un maximum de 150 mg soit administré au coucher.

- **Utilisation en cas d'insuffisance hépatique ou rénale :**

- Les patients atteints d'insuffisance hépatique ou rénale doivent commencer le traitement par une faible dose et faire l'objet d'une surveillance étroite.

4.4 Administration

On doit avaler les comprimés APO-FLUVOXAMINE entiers avec de l'eau et sans mâcher.

4.5 Dose oubliée

Si une dose est oubliée, le patient doit prendre la dose suivante au moment prévu.

5 SURDOSAGE

Symptômes

Depuis le lancement du produit sur le marché, les rapports de surdosage sont rares et les cas de décès attribués à une surdose de maléate de fluvoxamine en monothérapie sont extrêmement rares.

La plus petite dose estimée de maléate de fluvoxamine en monothérapie associée à une issue mortelle est d'environ 1 800 mg. La dose la plus élevée documentée de maléate de fluvoxamine ingérée par un patient est de 22 000 mg. Ce patient s'est complètement rétabli.

Dans la majorité des cas signalés, les patients prenaient plusieurs médicaments en plus du maléate de fluvoxamine. Dans de tels cas, il est difficile de différencier les effets additifs ou les interactions médicamenteuses qui peuvent avoir eu une incidence sur l'évolution de l'état de santé du patient.

Les symptômes les plus fréquents de surdosage comprennent les troubles gastro-intestinaux (nausées, vomissements et diarrhée), la somnolence et les étourdissements. Des événements cardiaques (tachycardie, bradycardie, hypotension), des troubles de la fonction hépatique, des convulsions et un coma ont également été signalés.

Traitement

Il n'existe aucun antidote spécifique du maléate de fluvoxamine. En cas de surdosage, l'estomac doit être vidé dès que possible après l'ingestion des comprimés et un traitement symptomatique doit être instauré. L'utilisation répétée de charbon médicinal est également recommandée. En raison du grand volume de distribution du maléate de fluvoxamine, il est peu probable que la diurèse forcée ou la dialyse soit bénéfique.

Pour traiter une surdose présumée, communiquer avec le centre antipoison de la région.

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Tableau – Formes pharmaceutiques, concentrations, composition et conditionnement

Voie d'administration	Forme posologique/concentration	Tous les ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimé pelliculé, sécable/50 mg et 100 mg	Cire de carnauba, dioxyde de titane, hydroxypropylméthylcellulose, mannitol, polydextrose, polyéthylèneglycol et stéarate de magnésium.

APO-FLUVOXAMINE (maléate de fluvoxamine) en comprimés de 50 mg : Chaque comprimé rond, blanc, pelliculé et biconvexe, portant l'inscription « APO » sur un côté et l'inscription « 50 » ainsi qu'une rainure sur l'autre, contient 50 mg de maléate de fluvoxamine. Offert dans des bouteilles de 100 comprimés.

APO-FLUVOXAMINE (maléate de fluvoxamine) en comprimés de 100 mg : Chaque comprimé ovale, blanc, pelliculé et biconvexe, portant l'inscription « APO 100 » ainsi qu'une rainure sur un côté, mais pas d'inscription sur l'autre, contient 100 mg de maléate de fluvoxamine. Offert dans des bouteilles de 100 comprimés.

Chaque comprimé APO-FLUVOXAMINE à 50 mg contient 50 mg de maléate de fluvoxamine avec les ingrédients non médicinaux suivants : Cire de carnauba, dioxyde de titane, hydroxypropylméthylcellulose, mannitol, polydextrose, polyéthylèneglycol et stéarate de magnésium.

Chaque comprimé APO-FLUVOXAMINE à 100 mg contient 100 mg de maléate de fluvoxamine avec les ingrédients non médicinaux suivants : Cire de carnauba, dioxyde de titane, hydroxypropylméthylcellulose, mannitol, polydextrose, polyéthylèneglycol et stéarate de magnésium.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

ASSOCIATION POSSIBLE AVEC DES MODIFICATIONS COMPORTEMENTALES ET ÉMOTIONNELLES, Y COMPRIS L'AUTOMUTILATION.

Enfants : données d'essais cliniques contrôlés par placebo

- Selon de récentes analyses de bases de données issues d'essais cliniques contrôlés par placebo portant sur l'innocuité des ISRS et d'autres nouveaux antidépresseurs, l'utilisation de ces médicaments chez des patients de moins de 18 ans pourrait être associée à des changements comportementaux et émotionnels, dont un risque accru d'idées et de comportements suicidaires comparativement au placebo.
- Les faibles effectifs des bases de données, de même que la variabilité des taux obtenus avec le placebo, ne permettent pas de tirer des conclusions fiables sur les profils d'innocuité relatifs de ces médicaments.

Adulte et enfants : données supplémentaires

- Il existe des rapports d'essais cliniques et de pharmacovigilance sur les ISRS et d'autres antidépresseurs plus récents signalant chez les enfants et les adultes des effets indésirables

graves de type agitation couplés à des actes d'automutilation ou à des comportements agressifs à l'égard d'autrui. Ces effets indésirables de type agitation sont les suivants : akathisie, agitation, désinhibition, labilité émotionnelle, hostilité, agressivité, dépersonnalisation. Dans certains cas, elles se sont produites dans les quelques semaines suivant le début du traitement.

Il est recommandé de surveiller étroitement les patients de tous âges, à la recherche d'idées suicidaires et d'autres indicateurs possibles d'un comportement suicidaire. Il faut notamment être à l'affût de toute modification comportementale et émotionnelle.

Jeunes adultes (de 18 à 24 ans) :

La FDA a réalisé récemment une méta-analyse d'essais cliniques contrôlés par placebo sur l'emploi d'antidépresseurs chez des adultes de 18 à 24 ans atteints de troubles psychiatriques; cette méta-analyse a mis en lumière un risque accru de comportement suicidaire chez les patients sous antidépresseur par rapport aux témoins sous placebo.

Akathisie/instabilité psychomotrice :

L'emploi de maléate de fluvoxamine a été associé au développement d'une akathisie, caractérisée par une instabilité psychomotrice subjectivement déplaisante ou dérangement et un besoin de bouger, souvent accompagné d'une incapacité à rester en place, ni assis, ni debout. Cet effet se manifeste généralement au cours des premières semaines de traitement. Chez des patients présentant ces symptômes, l'augmentation de la dose peut être néfaste et est déconseillée.

Symptômes liés à l'arrêt du traitement :

Les patients prenant actuellement APO-FLUVOXAMINE (maléate de fluvoxamine) ou des antidépresseurs plus récents ne doivent PAS cesser brusquement la prise des médicaments, en raison du risque de symptômes liés à l'arrêt du traitement. Une fois la décision médicale prise de mettre fin au traitement par un ISRS ou un autre antidépresseur plus récent, on recommande de réduire graduellement la dose, et non de cesser brusquement le traitement (voir [8 RÉACTIONS INDÉSIRABLES, Réactions indésirables suivant l'arrêt du traitement \[ou la réduction de la dose\]](#)).

Arrêt du traitement

Lors de l'arrêt du traitement, les patients doivent faire l'objet d'une surveillance visant à déceler les symptômes pouvant être associés à cette interruption (p. ex. étourdissements, rêves anormaux, troubles sensoriels [y compris paresthésies et sensations de décharge électrique], troubles du sommeil [y compris insomnie et rêves intenses], agitation, irritabilité, anxiété, fatigue, confusion, instabilité émotionnelle, maux de tête, tremblements, nausées, vomissements, diarrhée, transpiration, palpitations ou autres symptômes pouvant revêtir une importance clinique) (voir [8 RÉACTIONS INDÉSIRABLES, Réactions indésirables suivant l'arrêt du traitement \[ou la réduction de la dose\]](#)). En général, ces événements sont légers à modérés et spontanément résolutifs; toutefois, chez certains patients, ils peuvent être graves et/ou prolongés. Ils surviennent généralement dans les jours qui suivent l'arrêt du traitement, mais on a signalé de très rares cas de symptômes analogues lors de l'oubli d'une dose. On recommande, si possible, de réduire la dose graduellement sur plusieurs semaines plutôt que de cesser brusquement la prise du médicament. En cas de symptômes intolérables suivant la réduction de la dose ou l'arrêt du traitement, il faut réajuster la dose en fonction de la réponse clinique du patient (voir [8 RÉACTIONS INDÉSIRABLES, Réactions indésirables suivant l'arrêt du traitement \[ou la réduction de la dose\]](#) et [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

4.1 Considérations posologiques).

Si APO-FLUVOXAMINE est utilisé jusqu'à la naissance ou peu avant, des effets d'arrêt peuvent survenir chez le nouveau-né (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), [7.1 Populations particulières](#), [7.1.1 Femmes enceintes](#)).

Risque de fracture osseuse :

Des études épidémiologiques ont mis en évidence un risque accru de fracture osseuse après une exposition à certains antidépresseurs, dont les ISRS et des inhibiteurs du recaptage de la sérotonine et de la norépinéphrine (IRSN). Le risque semble plus élevé au début du traitement, mais une augmentation significative du risque a également été observée à des stades ultérieurs du traitement. Il faut prendre en considération le risque de fracture chez les patients traités par APO-FLUVOXAMINE. En cas d'âge avancé ou en présence de facteurs de risque importants de fracture, il faut aviser les patients que certains événements indésirables peuvent accroître le risque de chutes (p. ex. étourdissements, hypotension orthostatique), surtout en début de traitement, mais aussi lors d'arrêt du médicament. Les données préliminaires d'études observationnelles établissent un lien entre les ISRS et les IRSN et une faible densité minérale osseuse chez les femmes et les hommes plus âgés. Jusqu'à ce qu'on dispose davantage de données à ce sujet, on ne peut exclure une incidence possible du traitement prolongé par des ISRS et des IRSN, dont APO-FLUVOXAMINE, sur la densité minérale osseuse. Par conséquent, l'usage de ces agents pourrait être préoccupant chez les patients atteints d'ostéoporose ou présentant des facteurs de risque importants de fracture osseuse.

Interactions potentielles avec des médicaments à index thérapeutique étroit

Il peut y avoir une interaction possible entre le maléate de fluvoxamine et les médicaments ou les promédicaments métabolisés par le CYP1A2, le CYP3A4 et le CYP2C qui ont un index thérapeutique étroit (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 qui reçoivent ces associations doivent faire l'objet d'une surveillance étroite et, au besoin, il est recommandé d'ajuster la dose de ces médicaments (voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#), [9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses](#) et [9.4 Interactions médicament-médicament](#)).

La fluvoxamine n'est pas recommandée chez les patients qui prennent des promédicaments métabolisés par le CYP1A2 ou le CYP2C19 en métabolites actifs, car on s'attend à une réduction cliniquement significative des concentrations de médicament, comme l'antiagrégant plaquettaire clopidogrel.

Les inhibiteurs du CYP1A2 (p. ex. la fluvoxamine) peuvent influencer sur les concentrations en circulation de la bendamustine, agent antinéoplasique, et de ses métabolites actifs. La prudence est de mise lorsqu'on envisage d'administrer APO-FLUVOXAMINE ou d'autres traitements aux patients prenant de la bendamustine.

Appareil cardiovasculaire

Maladies concomitantes

Le maléate de fluvoxamine n'a pas été évalué ou utilisé de façon suffisante chez des patients présentant un infarctus du myocarde récent ou une maladie cardiaque instable. Les patients présentant ces diagnostics ont été systématiquement exclus des études cliniques de précommercialisation.

Conduite d'un véhicule et utilisation de machines

Une sédation peut se produire chez certains patients. Par conséquent, il faut avertir les patients de ne pas pratiquer des activités nécessitant une vigilance mentale complète, un jugement et une coordination physique – comme conduire une voiture ou effectuer des tâches dangereuses – jusqu'à ce qu'ils soient raisonnablement certains que le traitement par APO-FLUVOXAMINE ne leur nuit pas.

Système endocrinien et métabolisme

Perturbation de la régulation glycémique

La régulation glycémique peut être perturbée, surtout aux stades précoces du traitement. Les événements signalés comprennent l'hyperglycémie, l'hypoglycémie, le diabète sucré et une diminution de la tolérance au glucose; ces événements ont été signalés chez des patients présentant ou non une perturbation préexistante de la régulation glycémique. Les patients doivent donc faire l'objet d'une surveillance afin de déceler tout signe ou symptôme de fluctuations de la glycémie. Lorsque APO-FLUVOXAMINE est administré à des patients ayant des antécédents connus de diabète sucré, il peut être nécessaire d'ajuster la posologie des médicaments antidiabétiques.

Sang

Saignements anormaux

Les ISRS et les inhibiteurs du recaptage de la sérotonine et de la norépinéphrine (IRSN), dont le maléate de fluvoxamine, peuvent augmenter le risque de saignements en perturbant l'agrégation plaquettaire. L'usage concomitant d'acide acétylsalicylique (AAS), d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), de warfarine et d'autres anticoagulants peut accroître le risque. Des études de cas et des études épidémiologiques (études cas-témoins et de cohorte) ont montré un lien entre l'utilisation de médicaments qui interfèrent avec le recaptage de la sérotonine et la survenue de saignements gastro-intestinaux ou gynécologiques. Les événements hémorragiques liés à l'utilisation d'ISRS et d'IRSN varient de l'ecchymose, des hématomes, de l'épistaxis et des pétéchies à des hémorragies qui mettent la vie en danger (voir [8 RÉACTIONS INDÉSIRABLES](#), [8.3 Réactions indésirables moins fréquentes observées lors des essais cliniques](#) et [8 RÉACTIONS INDÉSIRABLES](#), [8.5 Réactions indésirables signalées après la commercialisation](#)). Les ISRS/IRSN, y compris APO-FLUVOXAMINE, peuvent augmenter le risque d'hémorragie post-partum ([7.1 Populations particulières](#), [7.1.1 Femmes enceintes](#), [Complications suivant une exposition aux ISRS en fin de troisième trimestre](#)).

Il faut mettre en garde les patients contre le risque de saignements associé à l'usage concomitant du maléate de fluvoxamine et des AINS, de l'AAS ou d'autres agents exerçant un effet sur la coagulation (voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#), [9.4 Interactions médicament-médicament](#)). La prudence est conseillée chez les patients ayant des antécédents de troubles hémorragiques ou d'affections prédisposantes (p. ex. thrombocytopénie ou troubles de la coagulation).

Fonction hépatique/biliaire/pancréatique

Enzymes hépatiques

Dans de rares cas, le traitement par le maléate de fluvoxamine a été associé à des augmentations des

enzymes hépatiques, habituellement accompagnées de symptômes. Dans de tels cas, l'administration de APO-FLUVOXAMINE doit être interrompue.

Fonction neurologique

Crises convulsives

Les crises convulsives font partie des risques associés à la prise d'antidépresseurs. Dans de rares cas, des convulsions ont été signalées pendant l'administration de maléate de fluvoxamine, mais ce dernier n'a pas été systématiquement évalué chez les patients présentant un trouble convulsif. Il faut user de prudence avec la paroxétine en présence de tels antécédents. APO-FLUVOXAMINE doit être évité chez les patients atteints d'épilepsie instable et ceux souffrant d'épilepsie maîtrisée doivent être surveillés attentivement. Le traitement par APO-FLUVOXAMINE doit être interrompu en cas de crises convulsives ou si leur fréquence augmente. Des crises convulsives ont également été signalées comme un symptôme d'arrêt du traitement (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), [Symptômes liés à l'arrêt du traitement](#); [8 RÉACTIONS INDÉSIRABLES](#), [Réactions indésirables ayant entraîné l'arrêt du traitement](#)).

Toxicité sérotoninergique/syndrome malin des neuroleptiques

À de rares occasions, on a signalé une toxicité sérotoninergique, aussi appelée syndrome sérotoninergique, en association avec le maléate de fluvoxamine, en particulier lors d'une utilisation combinée avec d'autres médicaments sérotoninergiques (voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#), [9.4 Interactions médicament-médicament](#)).

La toxicité sérotoninergique se caractérise par une excitation neuromusculaire, une stimulation du système nerveux autonome (p. ex. tachycardie, bouffées vasomotrices) et une altération de l'état mental (p. ex. anxiété, agitation, hypomanie). Selon les critères de Hunter, le diagnostic de toxicité sérotoninergique est probable lorsque, après l'administration d'au moins un médicament sérotoninergique, on observe l'un des signes suivants :

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

Dans de rares cas, un syndrome malin des neuroleptiques a également été signalé avec le maléate de fluvoxamine, en particulier lors de l'utilisation concomitante avec des neuroleptiques/antipsychotiques. Les manifestations cliniques du syndrome malin des neuroleptiques se chevauchent souvent avec celles de la toxicité sérotoninergique et peuvent inclure l'hyperthermie, l'hypertonie, des changements de l'état mental et l'instabilité autonome. Contrairement à la toxicité sérotoninergique, les patients atteints d'un syndrome malin des neuroleptiques peuvent présenter une rigidité musculaire « en tuyau de plomb » de même qu'une hyporéflexie.

L'utilisation concomitante d' APO-FLUVOXAMINE avec des inhibiteurs de la monoamine-oxydase, y compris le linézolide et le chlorure de méthylthioninium (bleu de méthylène), est contre-indiquée (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)). APO-FLUVOXAMINE doit être utilisé avec prudence chez les patients qui reçoivent d'autres médicaments sérotoninergiques, des antipsychotiques ou des neuroleptiques. Si le traitement concomitant par APO-FLUVOXAMINE et d'autres médicaments sérotoninergiques et/ou antipsychotiques/neuroleptiques est justifié sur le plan clinique, il est conseillé d'observer le patient de

près, particulièrement au moment d'amorcer le traitement et d'augmenter la dose (voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, 9.4 Interactions médicament-médicament](#)). La toxicité sérotoninergique et le syndrome malin des neuroleptiques peuvent entraîner des affections pouvant mettre la vie en danger. Si ces syndromes sont soupçonnés, on doit envisager d'arrêter le traitement par APO-FLUVOXAMINE.

Yeux

Glaucome à angle fermé

Comme c'est le cas avec d'autres antidépresseurs, APO-FLUVOXAMINE peut causer une mydriase, qui risque de provoquer un épisode de fermeture de l'angle chez les patients présentant un angle oculaire anatomiquement étroit. Le professionnel de la santé doit aviser le patient de la nécessité d'obtenir une aide médicale immédiate en cas de douleurs oculaires, de changements visuels, d'œdème ou de rougeurs intraoculaires ou périoculaires.

Psychiatrie

Suicide/pensées suicidaires ou aggravation clinique

La possibilité d'une tentative de suicide fait partie intégrante de la dépression et d'autres troubles psychiatriques et peut persister jusqu'à l'obtention d'une rémission assez solide. Les patients atteints de dépression, qu'ils prennent ou non des antidépresseurs, peuvent présenter une aggravation de leurs symptômes dépressifs ou encore voir apparaître des idées ou des comportements suicidaires. Il faut surveiller les patients de près pendant le traitement et évaluer la nécessité d'une hospitalisation si ce sont des patients à risque élevé. On sait que les patients ayant des antécédents d'événements liés au suicide, ou ceux qui présentent un degré significatif d'idéation suicidaire avant d'entreprendre le traitement courent un risque accru d'avoir des idées suicidaires ou de faire des tentatives de suicide et ils doivent donc être sous étroite surveillance pendant le traitement.

Les médecins doivent encourager les patients de tous âges, leur famille et leurs aidants à être à l'affût de toute sensation ou pensée liée au stress, nouvelle ou aggravée, qui survient en tout temps, surtout lors de l'instauration du traitement ou de toute modification de dose ou de schéma posologique. Afin de réduire au minimum le risque de surdose, il faut prescrire la quantité d' APO-FLUVOXAMINE efficace la plus faible pour une bonne prise en charge du patient.

En raison de l'association bien établie entre la dépression et d'autres troubles psychiatriques, les précautions observées en cas de dépression doivent également être observées en présence d'autres problèmes psychiatriques, p. ex. le trouble obsessionnel-compulsif ([voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités ASSOCIATION POSSIBLE AVEC DES MODIFICATIONS COMPORTEMENTALES ET ÉMOTIONNELLES, Y COMPRIS L'AUTOMUTILATION](#)).

Manie/hypomanie

Un épisode dépressif majeur peut constituer la première manifestation d'un trouble bipolaire. La prise d'antidépresseurs seuls peut exposer un patient atteint d'un trouble bipolaire à un risque accru d'épisode maniaque. La décision d'entreprendre un traitement symptomatique de la dépression ne doit donc être prise qu'après une évaluation adéquate des patients pour déterminer s'ils risquent de

présenter un trouble bipolaire.

APO-FLUVOXAMINE doit être utilisé avec prudence chez les patients ayant des antécédents de manie/d'hypomanie. Le traitement par APO-FLUVOXAMINE doit être interrompu chez tout patient qui entre en phase de manie.

Thérapie électroconvulsive (TEC)

L'innocuité et l'efficacité de l'administration concomitante de maléate de fluvoxamine avec un électrochoc n'ont pas été étudiées et, par conséquent, il est recommandé de faire preuve de prudence.

Fonction rénale

Hyponatrémie

Comme c'est le cas avec les autres ISRS, l'hyponatrémie a rarement été signalée et semble réversible lorsque le traitement par le maléate de fluvoxamine a été interrompu. Certains cas étaient peut-être dus au syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique (SIADH). La majorité des signalements étaient associés à des patients âgés. Les patients âgés, ceux prenant des diurétiques et ceux affichant une autre déplétion du volume des liquides peuvent présenter un risque accru de cet événement. En cas d'hyponatrémie symptomatique, il convient d'envisager l'arrêt du traitement par APO-FLUVOXAMINE et de prendre les mesures médicales qui s'imposent. Au nombre des symptômes possibles figurent les suivants : maux de tête, difficultés de concentration, troubles de mémoire, confusion, faiblesse et instabilité, laquelle peut occasionner des chutes.

Santé de la reproduction : potentiel des femmes et des hommes

• **Fertilité**

Des études de toxicité sur la reproduction chez le rat ont montré que le maléate de fluvoxamine altère la fertilité masculine et féminine (voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#), [Reproduction](#) et [tératologie, Études de reproduction](#)). Des données animales ont montré que le maléate de fluvoxamine peut affecter la qualité du sperme. Des rapports de cas humains avec certains ISRS ont montré que l'effet sur la qualité du sperme est réversible.

Aucune répercussion sur la fertilité humaine n'a été observée à ce jour.

APO-FLUVOXAMINE ne doit pas être utilisé chez les patients qui tentent de concevoir à moins que l'état clinique du patient ne nécessite un traitement par APO-FLUVOXAMINE.

• **Fonction**

Les inhibiteurs sélectifs de recaptage de la sérotonine (ISRS) peuvent occasionner des symptômes de dysfonction sexuelle. Les patients doivent être informés que des cas de dysfonction sexuelle de longue durée impliquant une poursuite des symptômes malgré l'arrêt du traitement par l'ISRS ont été signalés (voir [8 RÉACTIONS INDÉSIRABLES](#)).

Peau

Des réactions cutanées graves, dont certaines ont été mortelles, y compris le syndrome de Stevens-Johnson (SJS) et la nécrolyse épidermique toxique (NET), ont été signalées en association avec la

fluvoxamine. Les patients semblent présenter le risque le plus élevé de ces réactions au début du traitement. En cas de réactions cutanées, le traitement par la fluvoxamine doit être interrompu immédiatement et le patient doit faire l'objet d'une surveillance étroite.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

Femmes enceintes et nouveau-nés

L'innocuité du maléate de fluvoxamine pendant la grossesse n'a pas été établie. Par conséquent, APO-FLUVOXAMINE ne doit pas être administré aux femmes enceintes ou à celles qui prévoient une grossesse, sauf si le médecin traitant juge que les bienfaits prévus pour la patiente l'emportent largement sur les risques possibles pour le fœtus.

Il faut informer la patiente de la nécessité d'aviser son médecin si elle devient enceinte ou prévoit le devenir. La possibilité de symptômes liés à l'arrêt du traitement chez le nouveau-né doit être envisagée si le traitement par APO-FLUVOXAMINE se poursuit jusqu'en fin de grossesse, voire jusqu'à l'accouchement.

Complications suivant une exposition aux ISRS en fin de troisième trimestre

Des signalements post-commercialisation ont révélé que certains nouveau-nés exposés au maléate de fluvoxamine, à des ISRS ou à d'autres antidépresseurs plus récents à la fin du troisième trimestre avaient développé des complications nécessitant une hospitalisation prolongée, un soutien respiratoire et une alimentation par sonde. Ces complications peuvent se produire immédiatement après l'accouchement. Les observations cliniques signalées comptaient : détresse respiratoire, cyanose, apnée, crises convulsives, température instable, difficultés à s'alimenter, vomissements, hypoglycémie, hypotonie, hypertonie, hyperréflexie, tremblements, bougeotte, irritabilité et pleurs constants. Ces caractéristiques sont compatibles avec un effet toxique direct des ISRS (ou d'autres antidépresseurs plus récents), ou encore à un syndrome lié à l'arrêt du traitement. Il est à noter que dans certains cas, le portrait clinique correspond à une toxicité sérotoninergique (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), [Fonction neurologique](#), [Toxicité sérotoninergique/syndrome malin des neuroleptiques](#)).

Les données observationnelles ont mis en évidence un risque accru (moins de deux fois plus élevé) d'hémorragie post-partum à la suite d'une exposition à un ISRS/IRSN dans le mois précédant la naissance (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), [Sang](#), [Saignements anormaux](#)).

Lors du traitement d'une femme enceinte par APO-FLUVOXAMINE, le médecin doit évaluer avec soin le bienfait du traitement pour la mère et le risque pour le fœtus (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#), [Traitement des femmes enceintes pendant le troisième trimestre](#)).

Risque d'HPPN et d'exposition à des ISRS

Des études épidémiologiques sur l'hypertension pulmonaire persistante du nouveau-né (HPPN) ont montré que la prise d'ISRS (dont le maléate de fluvoxamine) durant la grossesse (particulièrement en fin de grossesse) était associée à un risque accru d'HPPN. L'HPPN, dont la fréquence est de 1 à 2 naissances vivantes sur 1 000 dans la population générale, est associée à une morbidité et une mortalité néonatales

importantes. Une étude cas-témoins rétrospective menée chez 377 femmes dont le nouveau-né souffrait d'HPPN et 836 femmes dont le nouveau-né était en santé a permis d'établir que le risque d'apparition de l'HPPN était environ 6 fois plus grand chez les nouveau-nés exposés aux ISRS après la 20^e semaine de grossesse que chez ceux qui n'avaient pas été exposés à un antidépresseur pendant la grossesse. Une étude menée chez 831 324 nourrissons nés en Suède de 1997 à 2005 a révélé un rapport de risque d'HPPN de 2,4 (IC à 95 % : 1,2-4,3) lié à la prise signalée par la mère d'ISRS « au début de la grossesse » et de 3,6 (IC à 95 % : 1,2-8,3) lié à la prise signalée par la mère d'ISRS « au début de la grossesse » et à la prise « vers la fin de la grossesse » d'un ISRS qui avait été prescrit avant la grossesse.

7.1.2 Femmes qui allaitent

L'innocuité du maléate de fluvoxamine pendant l'allaitement n'a pas été établie. Comme les autres antidépresseurs, le maléate de fluvoxamine est excrété par le lait humain en petites quantités. APO-FLUVOXAMINE ne doit pas être administré aux mères qui allaitent, à moins que, de l'avis du médecin traitant, les bienfaits escomptés pour le patient l'emportent sur les risques possibles pour l'enfant, auquel cas le nourrisson doit faire l'objet d'une surveillance étroite.

7.1.3 Enfants

Enfants (< 18 ans) : L'innocuité et l'efficacité n'ont pas été établies chez les patients de moins de 18 ans. APO-FLUVOXAMINE n'est pas indiqué chez les patients âgés de moins de 18 ans ([voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités ASSOCIATION POSSIBLE AVEC DES MODIFICATIONS COMPORTEMENTALES ET ÉMOTIONNELLES, Y COMPRIS L'AUTOMUTILATION](#)).

7.1.4 Personnes âgées

Personnes âgées (> 65 ans) : Étant donné que l'expérience clinique est limitée dans le groupe des personnes âgées, la prudence est de mise lors de l'administration d'APO-FLUVOXAMINE aux patients âgés.

8 RÉACTIONS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des réactions indésirables

Les renseignements sur les effets indésirables du maléate de fluvoxamine ont été recueillis auprès de patients adultes ayant reçu un diagnostic de trouble dépressif majeur (TDM) ou de trouble obsessionnel-compulsif, et traités par maléate de fluvoxamine dans le cadre d'essais cliniques contrôlés.

8.2 Réactions indésirables observées au cours des essais cliniques

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux d'effets indésirables observés peuvent ne pas refléter les taux obtenus en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination et l'approximation des taux de réactions indésirables aux médicaments en situation réelle.

Dans les essais cliniques, les effets indésirables les plus fréquemment observés associés à l'administration de maléate de fluvoxamine, et qui ne sont pas observés à une incidence équivalente

chez les patients recevant le placebo, étaient des troubles gastro-intestinaux tels que les suivants : nausées (parfois accompagnées de vomissements), constipation, anorexie, diarrhée et dyspepsie; troubles du système nerveux central, y compris somnolence, sécheresse buccale, nervosité, insomnie, étourdissements, tremblements et agitation, et asthénie. Une éjaculation anormale (surtout retardée) a fréquemment été signalée par des patients atteints de trouble obsessionnel-compulsif, principalement à des doses de plus de 150 mg/jour.

Effets indésirables ayant entraîné l'arrêt du traitement

Parmi les 1 087 patients atteints de TDM ou de TOC traités par le maléate de fluvoxamine dans le cadre d'essais cliniques contrôlés menés en Amérique du Nord, 22 % ont abandonné le traitement en raison d'une réaction indésirable. Les réactions indésirables ayant entraîné l'abandon du traitement chez au moins 2 % des patients traités par le maléate de fluvoxamine dans le cadre de ces essais étaient les suivants : nausées (9 %), insomnie (4 %), somnolence (4 %), maux de tête (3 %) et asthénie, vomissements, nervosité, agitation et étourdissements (2 % chacun).

Incidence des réactions indésirables

Les effets indésirables survenus à une incidence ≥ 5 % lors d'essais cliniques à double insu et contrôlés par placebo chez des patients atteints de dépression et de trouble obsessionnel-compulsif sont présentés au **tableau 1** suivant pour chaque indication.

Tableau 1. Incidence des effets indésirables survenus en cours de traitement (≥ 5 %) lors d'essais cliniques contrôlés par placebo sur la dépression et le trouble obsessionnel-compulsif*

Appareil ou système organique effet indésirable	Pourcentage de patients signalant l'effet			
	Dépression		TOC	
	Fluvoxamine (N = 222)	Placebo (N = 192)	Fluvoxamine (N = 160)	Placebo (N = 160)
Ensemble de l'organisme				
Céphalée	22	19	20	24
Douleur	6	4	4	1
Asthénie	5	3	29	9
Infection	--	--	11	9
Douleurs abdominales	4	4	6	8
Syndrome grippal	--	--	5	4
Appareil digestif				
Nausées	37	11	29	7
Sécheresse de la bouche	26	24	12	3
Constipation	18	7	14	9
Anorexie	15	6	5	3
Diarrhée	6	6	12	9
Dyspepsie	3	0	14	9
Système nerveux				
Somnolence	26	9	27	9
Agitation	16	9	4	0
Insomnie	14	10	31	15
Étourdissements	15	14	9	4

Pourcentage de patients signalant l'effet				
	Dépression		TOC	
Appareil ou système organique effet indésirable	Fluvoxamine (N = 222)	Placebo (N = 192)	Fluvoxamine (N = 160)	Placebo (N = 160)
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 la libido	--	--	8	2
Pensée anormale	--	--	7	4
Appareil respiratoire				
Pharyngite	-	-	6	5
Rhinite	1	3	6	2
Peau				
Augmentation de la transpiration	11	13	7	2
Organes sensoriels				
Accommodation	6	6	-	-
Dysgueusie	3	3	5	0
Taste Perversion				
Appareil génito-urinaire				
Besoin plus fréquent d'uriner	2	2	5	1
Éjaculation anormale	1	0	18 ⁺	0

* L'ajustement posologique au début de l'étude variait entre les essais sur la dépression et le TOC. En cas de dépression, le maléate de fluvoxamine a été administré comme suit : jour 1, 50 mg; jour 2, 100 mg; jour 3, 150 mg, puis la dose a été ajustée jusqu'à l'obtention d'une réponse. En cas de TOC, le maléate de fluvoxamine a été administré comme suit : jours 1-4, 50 mg; jours 5-8, 100 mg, jours 9-14, 150 mg, puis la dose a été ajustée jusqu'à l'obtention d'une réponse.

⁺ Correction en fonction du sexe (hommes : n = 78)

REMARQUE : Les résultats de ce tableau ont été arrondis à des nombres entiers.

Les autres EI (fréquents [fréquence de > 1 % à < 10 %]) comprennent les suivants : malaise, palpitations et vomissements.

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

Des réactions indésirables ont été signalées au moment de l'arrêt du traitement par le maléate de fluvoxamine, particulièrement lorsque l'arrêt est brusque, y compris, mais sans s'y limiter, les suivants : étourdissements, rêves anormaux, troubles sensoriels (y compris paresthésies et sensations de décharge électrique), troubles du sommeil (y compris insomnie et rêves intenses), agitation, irritabilité, anxiété, fatigue, confusion, instabilité émotionnelle, maux de tête, tremblements, nausées, vomissements, diarrhée, transpiration, palpitations ou autres symptômes pouvant revêtir une importance clinique. Des cas isolés de symptômes de sevrage chez le nouveau-né ont été décrits après l'utilisation du maléate de fluvoxamine en fin de la grossesse (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités, Arrêt du traitement](#) et [7.1 Populations particulières, 7.1.1 Femmes enceintes](#)). En général, ces événements sont légers à modérés et spontanément résolutifs; toutefois,

chez certains patients, ils peuvent être graves et/ou prolongés. Ils surviennent généralement dans les jours qui suivent l'arrêt du traitement, mais on a signalé de très rares cas de symptômes analogues lors de l'oubli d'une dose.

Il faut surveiller l'apparition des symptômes décrits ci-dessus ou de tout autre symptôme. On recommande, si possible, de réduire la dose graduellement sur plusieurs semaines plutôt que de cesser brusquement la prise du médicament. En cas de symptômes intolérables survenant lors de la réduction de la dose ou de l'arrêt du traitement, il faut réajuster la dose en fonction de la réponse clinique du patient (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#), [4.1 Considérations posologiques](#)).

8.3 Réactions indésirables moins fréquentes observées lors des essais cliniques

Au cours des études menées avant et après la commercialisation, des doses multiples de maléate de fluvoxamine ont été administrées à environ 34 587 patients. Toutes les réactions dont l'incidence est supérieure à 0,01 % et inférieure à 1 % sont énumérées, peu importe leur relation avec le médicament, sauf celles qui sont trop vagues pour être utiles.

Les réactions sont de plus réparties par système organique et leur fréquence s'établit comme suit : fréquentes (observées une ou plusieurs fois chez au moins 1 patient sur 100), peu fréquentes (observées chez moins de 1 patient sur 100, mais au moins 1 patient sur 1 000) ou rares (observées chez moins de 1 patient sur 1 000, mais au moins 1 patient sur 10 000). Plusieurs réactions peuvent avoir été signalées par un seul patient. Il faut souligner que bien que ces réactions soient apparues en cours de traitement par le maléate de fluvoxamine, elles pourraient ne pas avoir été causées par ce médicament.

Troubles du sang et du système lymphatique :	Rare : anémie, cyanose, ecchymose, lymphadénopathie, thrombocytopénie.
Troubles cardiaques :	Non fréquents : angine de poitrine, syncope, tachycardie. Rare : arythmie, bradycardie, extrasystoles, hémorragie, infarctus du myocarde, choc.
Troubles de l'oreille et du labyrinthe :	Non fréquents : hyperacousie. Rare : surdité, douleurs aux oreilles.
Troubles oculaires :	Non fréquents : vision anormale, amblyopie. Rare : troubles de l'accommodation, blépharite, conjonctivite, diplopie, yeux secs, douleur oculaire, troubles de la sécrétion des larmes, mydriase, photophobie.
Troubles gastro-intestinaux :	Non fréquents : colite, dysphagie, éructation, flatulence, gastrite, gastro-entérite, soif.

	Rare : distension abdominale, œsophagite, incontinence fécale, carcinome gastro-intestinal, hémorragie gastro-intestinale, gingivite, glossite, halitose, hématémèse, hernie, méléna, ulcération buccale, hémorragie rectale, stomatite, ténésme, coloration anormale de la langue, œdème de la langue, troubles dentaires.
Troubles généraux et réactions au point d'administration :	Non fréquents : blessure accidentelle, réaction allergique, douleur thoracique, frissons, fièvre, syndrome grippal, douleur, pâleur, œdème périphérique. Rare : frissons, œdème, fièvre, œdème facial, sensation de gueule de bois, raideur de la nuque, surdose, douleur pelvienne, parosmie, perte de goût.
Troubles hépatobiliaires :	Rare : douleur biliaire, hépatite, jaunisse, résultats anormaux aux tests de la fonction hépatique, anomalie de la fonction hépatique.
Infections et infestations :	Non fréquents : bronchite, herpès simplex, zona, infection, pneumonie, sinusite.
Troubles du métabolisme et de la nutrition :	Non fréquents : augmentation de l'appétit, perte de poids. Rare : intolérance à l'alcool, déshydratation, obésité.
Troubles musculosquelettiques et des tissus conjonctifs :	Non fréquents : arthralgie, arthrose, dorsalgie, myalgie, myasthénie, cervicalgie, tétanie. Rare : arthrite, douleurs osseuses, crampes dans les jambes, fracture pathologique, polyarthrite rhumatoïde.
Néoplasmes :	Rare : néoplasie du SNC.
Troubles du système nerveux :	Non fréquents : démarche anormale, akathisie, amnésie, ataxie, confusion, accident vasculaire cérébral, hyperkinésie, hypertonie, hypoesthésie, hypokinésie, incoordination, salivation accrue,

	migraine, paresthésie, stupeur, secousses musculaires. Rare : akinésie, stimulation du SNC, coma, convulsions, dysarthrie, dyskinésie, dystonie, syndrome extrapyramidal, hémiplégie, hyperesthésie, hypotonie, myoclonie, névralgie, neuropathie, paralysie, diminution des réflexes, torticollis, trismus.
Troubles psychiatriques :	Non fréquents : rêves anormaux, agression, apathie, dépersonnalisation, dépression, dépendance au médicament, labilité émotionnelle, euphorie, hallucinations, hostilité, réaction maniaque, névrose, dépression psychotique, baisse de la libido, augmentation de la libido, tentative de suicide. Rare : anorgasmie, délire, hallucinations, hystérie, réaction paranoïde, psychose, réaction schizophrène, syndrome du hurlement.
Troubles rénaux et urinaires :	Non fréquents : dysurie, pollakiurie, incontinence urinaire. Rare : cystite, hématurie, douleur rénale, leucorrhée, nycturie, polyurie, trouble de la prostate, rétention urinaire, infection des voies urinaires, miction impérieuse.
Troubles de l'appareil reproducteur et des seins :	Non fréquents : éjaculation anormale, impuissance, métrorragie. Rare : aménorrhée, douleur mammaire, dysménorrhée, allaitement maternel, ménorragie, vaginite.
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux :	Non fréquents : dyspnée, pharyngite, rhinite. Rare : asthme, toux accrue, épistaxis, hoquet, hyperventilation, laryngisme, laryngite, modification de la voix, bâillement.
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés :	

	Non fréquents : réactions d'hypersensibilité cutanées (y compris éruption cutanée, prurit, œdème de Quincke) Rare : acné, alopécie, peau sèche, eczéma, furonculose, éruption maculopapulaire, psoriasis, urticaire.
Troubles vasculaires :	Non fréquents : hypertension, hypotension, trouble vasculaire périphérique, hypotension orthostatique, vasodilatation.

8.5 Réactions indésirables signalées après la commercialisation

Des signalements spontanés, provenant du marché, mais pas d'essais cliniques, ont été recueillis pour les réactions indésirables suivantes : galactorrhée, photosensibilité, syndrome de Stevens-Johnson/nécrolyse épidermique toxique, alopécie, altération du goût, acouphènes, agitation psychomotrice, hyperprolactinémie, trouble de la miction (y compris la pollakiurie et l'énurésie), troubles menstruels (comme l'aménorrhée, l'hypoménorrhée, la métrorragie, la ménorragie), glaucome, fractures osseuses, syndrome de sevrage thérapeutique (y compris le syndrome de sevrage néonatal), prise de poids et manifestations hémorragiques, p. ex. ecchymoses, purpura, saignements gastro-intestinaux et hémorragie gynécologique (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités, Arrêt du traitement](#)).

Des cas d'idées et de comportements suicidaires ont été signalés pendant un traitement par le maléate de fluvoxamine ou peu après l'arrêt d'un tel traitement. Dans de rares cas, des manifestations de type syndrome malin des neuroleptiques, toxicité sérotoninergique, une hyponatrémie et un SIADH ont été signalés (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction neurologique, Toxicité sérotoninergique/syndrome malin des neuroleptiques](#); et [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Médicaments sérotoninergiques](#)).

Des cas de pancréatite aiguë ont été signalés avec des ISRS, y compris la fluvoxamine. Bien que dans la plupart des cas, le lien de causalité n'ait pas pu être établi en raison de facteurs de confusion (p. ex. médication concomitante ou affection médicale également associée à la pancréatite), le rôle de la fluvoxamine ne peut être exclu.

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.1 Interactions médicamenteuses graves

Interactions médicamenteuses graves	
• Inhibiteurs de la monoamine-oxydase • Thioridazine et mésoridazine • Pimozide • Terfénadine, astémizole et cisapride • Tizanidine	

- **Rameltéon (un somnifère non 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

La fluvoxamine est principalement métabolisée par le CYP2D6.

Environ 7 % de la population normale est associée à un code génétique qui réduit les niveaux d'activité du CYP2D6. On dit de ces personnes qu'elles sont des « métaboliseurs lents » (ML) de substances telles que la débrisoquine, le dextrométhorphan et les antidépresseurs tricycliques. Une étude sur la pharmacocinétique d'une dose unique de fluvoxamine (100 mg) menée auprès de 13 sujets ML a montré une altération des propriétés pharmacocinétiques comparativement à 16 « métaboliseurs rapides » (MR) : la C_{max} moyenne, l'ASC et la demi-vie ont augmenté de 52 %, de 200 % et de 62 % respectivement, dans le groupe ML par rapport au groupe MR. La prudence est de mise chez les patients dont l'activité du CYP2D6 est réduite et ceux qui reçoivent des médicaments concomitants connus pour inhiber cette isoenzyme du cytochrome P450 (p. ex. quinidine, bupropion, fluoxétine, paroxétine, cinacalcet).

Effets 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 du CYP1A2 et du CYP2C19 a été montrée *in vitro* et *in vivo*. CYP2C9 et CYP3A4 sont inhibés dans une moindre mesure.

Les médicaments métabolisés en grande partie par ces isoenzymes sont éliminés plus lentement et peuvent présenter des concentrations plasmatiques plus élevées lorsqu'ils sont administrés en concomitance avec le maléate de fluvoxamine. Le traitement concomitant par le maléate de fluvoxamine et ces médicaments doit être instauré ou ajusté à la dose minimale efficace. Les concentrations plasmatiques, les effets ou les effets indésirables des médicaments administrés en concomitance doivent être surveillés et leur posologie doit être réduite au besoin.

Pour certains médicaments, la coadministration pourrait ne pas être recommandée. Cela est particulièrement pertinent pour les médicaments dont l'index thérapeutique est étroit (tableau 2), ainsi que pour les promédicaments métabolisés par le CYP1A2 ou le CYP2C19 en métabolites actifs, car une réduction des concentrations de médicaments est prévue, comme pour la bendamustine et le clopidogrel (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), [Généralités](#), [Interactions potentielles avec des médicaments à index thérapeutique étroit](#)).

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

9.3 Interactions médicament-comportement

Alcool

APO-FLUVOXAMINE peut potentialiser les effets de l'alcool et augmenter le niveau de ralentissement psychomoteur.

Comme c'est le cas avec d'autres psychotropes, il faut conseiller aux patients d'éviter de consommer de l'alcool pendant qu'ils prennent APO-FLUVOXAMINE.

9.4 Interactions médicament-médicament

Inhibiteurs de la monoamine-oxydase

L'administration concomitante d' APO-FLUVOXAMINE et d'IMAO, y compris le linézolide, un antibiotique, et le chlorure de méthylthionine, un colorant thiazine (bleu de méthylène), est contre-indiquée. APO-FLUVOXAMINE ne doit pas être utilisé dans les 14 jours suivant l'arrêt du traitement par un IMAO. Il faut laisser s'écouler au moins 14 jours après l'arrêt du traitement par APO-FLUVOXAMINE avant d'instaurer un traitement par un IMAO (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#) et [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), [Fonction neurologique](#), [Toxicité sérotoninergique/syndrome malin des neuroleptiques](#)).

Médicaments sérotoninergiques

D'après le mode d'action du maléate de fluvoxamine et le risque de toxicité sérotoninergique, il est recommandé de faire preuve de prudence lorsque APO-FLUVOXAMINE est administré en concomitance avec d'autres médicaments ou agents pouvant affecter les systèmes de neurotransmetteurs sérotoninergiques tels que les opioïdes (p. ex. le tramadol, la buprénorphine et le produit d'association à dose fixe buprénorphine/naloxone, le fentanyl et ses analogues, le tapentadol, la mépéridine, la méthadone et la pentazocine), le dextrométhorphan, les ISRS, les IRSN, les antidépresseurs tricycliques et le millepertuis.

Triptans (agonistes des récepteurs 5HT₁)

Des cas de toxicité sérotoninergique potentiellement mortels ont été signalés chez des patients recevant à la fois des ISRS/IRSN et des triptans. Si un traitement concomitant par le maléate de fluvoxamine et un triptan est cliniquement justifié, il est conseillé de suivre le patient de près, surtout au début du traitement et lors des augmentations de la dose (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), [Fonction neurologique](#), [Toxicité sérotoninergique/syndrome malin des neuroleptiques](#)).

Lithium et tryptophane

Le lithium et le tryptophane peuvent accentuer les effets sérotoninergiques d' APO-FLUVOXAMINE. Cela peut, dans de rares cas, entraîner une toxicité sérotoninergique. Par conséquent, l'association de maléate de fluvoxamine et de lithium ou de tryptophane doit être utilisée avec prudence (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), [Fonction neurologique](#), [Toxicité sérotoninergique/syndrome malin des neuroleptiques](#)).

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

La libération plaquettaire de sérotonine joue un rôle important dans l'hémostase. Les études épidémiologiques (études cas-témoins et de cohorte) qui ont mis en évidence un lien entre la prise de psychotropes nuisant au recaptage de la sérotonine et la survenue de saignements gastro-intestinaux hauts ont aussi montré que l'emploi concomitant d'un AINS, d'AAS ou d'autres anticoagulants pouvait accroître le risque hémorragique.

On a observé une modification des effets anticoagulants, y compris une augmentation des saignements, lorsqu'un ISRS ou un IRSN était administré en même temps que la warfarine. Il convient donc de surveiller de près les patients sous warfarine qui amorcent ou cessent un traitement par APO-FLUVOXAMINE (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), [Sang](#), [Saignements anormaux](#)).

Médicaments abaissant le seuil épileptogène

Les antidépresseurs dotés de propriétés sérotoninergiques peuvent abaisser le seuil épileptogène. Il convient donc de se montrer prudent lorsqu'on les associe à d'autres produits médicinaux abaissant ce seuil, p. ex. 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](#), [Fonction neurologique](#), [Crises convulsives](#)).

Le choix des médicaments énumérés dans le présent tableau repose sur des études de cas ou des rapports de cas d'interactions médicamenteuses, ou sur d'éventuelles interactions en raison de l'intensité et de la gravité attendues de l'interaction (c.-à-d. médicaments contre-indiqués).

Tableau 2. Interactions médicament-médicament établies ou possibles

Nom propre	Réf.	Effet	Recommandations cliniques
Benzodiazépines (benzodiazépines métabolisées par oxydation [p. ex. triazolam, midazolam, alprazolam et diazépam]) Benzodiazépines (métabolisées par glucuronidation [p. ex. lorazépam, oxazépam, témazépam])	EC (pour alprazolam et diazépam)	Les concentrations plasmatiques des benzodiazépines métabolisées par oxydation sont susceptibles d'augmenter lorsqu'elles sont administrées en concomitance avec du maléate de fluvoxamine. Alprazolam et diazépam (voir les substrats du CYP3A4 dans ce tableau). La clairance des benzodiazépines métabolisées par glucuronidation (p. ex. <i>lorazépam, oxazépam, témazépam</i>) est peu susceptible d'être affectée par le maléate de fluvoxamine.	La posologie de ces benzodiazépines doit être réduite pendant l'administration concomitante du maléate de fluvoxamine.
Substrats du CYP1A2 Antidépresseurs		Une augmentation des taux plasmatiques	L'administration concomitante d' APO-

Nom propre	Réf.	Effet	Recommandations cliniques
tricycliques (p. ex. clomipramine, imipramine, amitriptyline) et neuroleptiques (p. ex. clozapine, olanzapine, quétiapine)		auparavant stables de ces antidépresseurs tricycliques et neuroleptiques, qui sont en grande partie métabolisés par le CYP1A2, a été signalée chez des patients prenant du maléate de fluvoxamine en concomitance.	FLUVOXAMINE et de substrats du CYP1A2 doit faire l'objet d'une surveillance étroite. Une diminution de la dose de ces médicaments doit être envisagée si un traitement par APO-FLUVOXAMINE est instauré.
Substrats du CYP1A2 à index thérapeutique étroit (p. ex. tacrine, théophylline, mexilétine, clozapine)	EC (tacrine)	Une interaction cliniquement significative est possible avec les substrats du CYP1A2 dont l'index thérapeutique est étroit. Lorsqu'une dose unique de 40 mg de tacrine a été ajoutée au maléate de fluvoxamine à 100 mg/jour administré à l'état d'équilibre, une augmentation associée de 5 et 8 fois de la C_{max} et de l'ASC de la tacrine, respectivement, a été observée.	L'administration concomitante d' APO-FLUVOXAMINE et de médicaments à index thérapeutique étroit doit faire l'objet d'une surveillance étroite (concentrations plasmatiques et/ou effets pharmacodynamiques des médicaments administrés en concomitance) lorsque ces médicaments sont métabolisés exclusivement ou par une association de CYP inhibés par la fluvoxamine. Au besoin, il est recommandé d'ajuster la dose de ces médicaments.
Substrats du CYP2C à index thérapeutique étroit (p. ex. diazépam, phénytoïne, warfarine)	É (phénytoïne)	On pense que le maléate de fluvoxamine inhibe le CYP2C et peut donc interagir avec les substrats du CYP2C. Une interaction cliniquement significative est possible avec les substrats du CYP2C dont l'index thérapeutique est étroit, comme la phénytoïne ou la warfarine.	L'administration concomitante d' APO-FLUVOXAMINE et de médicaments à index thérapeutique étroit doit faire l'objet d'une surveillance étroite (concentrations plasmatiques et/ou effets pharmacodynamiques des médicaments administrés en concomitance) lorsque ces médicaments sont métabolisés exclusivement

Nom propre	Réf.	Effet	Recommandations cliniques
		La clairance du diazépam et de son métabolite actif N-desméthyldiazépam a été réduite avec l'administration concomitante de maléate de fluvoxamine. Warfarine (voir Warfarine dans ce tableau).	ou par une association de CYP inhibés par la fluvoxamine. Au besoin, il est recommandé d'ajuster la dose de ces médicaments. La posologie du diazépam doit être réduite pendant l'administration concomitante de la fluvoxamine.
Substrats du CYP3A4 (p. ex. alprazolam, diltiazem)	EC (alprazolam, diltiazem)	Le maléate de fluvoxamine inhibe le CYP3A4 et peut donc interagir avec les substrats du CYP3A4. Des cas de bradycardie ont été signalés avec l'administration concomitante de maléate de fluvoxamine et de diltiazem. Lorsque le maléate de fluvoxamine et l'alprazolam ont été administrés en concomitance à l'état d'équilibre, les concentrations plasmatiques et d'autres paramètres pharmacocinétiques (ASC, C_{max}, T_{1/2}) de l'alprazolam étaient environ deux fois plus	L'administration concomitante d' APO-FLUVOXAMINE et de substrats du CYP3A4 doit faire l'objet d'une surveillance étroite. Une diminution de la dose de ces médicaments doit être envisagée si un traitement par APO-FLUVOXAMINE est instauré. La posologie initiale d'alprazolam doit être réduite de moitié et l'ajustement à la dose efficace la plus faible est recommandé pendant l'administration concomitante d' APO-FLUVOXAMINE.

Nom propre	Réf.	Effet	Recommandations cliniques
		élevés que ceux observés lorsque l'alprazolam était administré seul; la clairance était réduite d'environ 50 %.	
Substrats du CYP3A4 à index thérapeutique étroit (carbamazépine, méthadone, cyclosporine et sildénafil)	É (cyclosporine, carbamazépine, méthadone) EC (sildénafil)	Une interaction cliniquement significative est possible avec les substrats du CYP3A4 dont l'index thérapeutique est étroit. Une augmentation significative du rapport dose/concentration plasmatique de la méthadone a été observée pendant l'administration concomitante de maléate de fluvoxamine.	L'administration concomitante d' APO-FLUVOXAMINE et de médicaments à index thérapeutique étroit doit faire l'objet d'une surveillance étroite (concentrations plasmatiques et/ou effets pharmacodynamiques des médicaments administrés en concomitance) lorsque ces médicaments sont métabolisés exclusivement ou par une association de CYP inhibés par la fluvoxamine. Au besoin, il est recommandé d'ajuster la dose de ces médicaments.
Digoxine	É	Le maléate de fluvoxamine n'influe pas sur les concentrations plasmatiques de digoxine.	Il n'est pas nécessaire de modifier la posologie.
Lansoprazole	EC	Les inhibiteurs du CYP2C19, comme la fluvoxamine, sont susceptibles de faire augmenter l'exposition générale au lansoprazole.	L'utilisation d' APO-FLUVOXAMINE doit être déconseillée chez les patients prenant du lansoprazole.
Oméprazole	T	La fluvoxamine, qui inhibe le CYP3A4 et le CYP2C19, est un inhibiteur multiple du P450 qui a entraîné une augmentation de 5,6 (MR du CYP2C19) et de 6,3 fois (génotype inconnu) de l'ASC de	L'utilisation d' APO-FLUVOXAMINE doit être déconseillée chez les patients prenant de l'oméprazole.

Nom propre	Réf.	Effet	Recommandations cliniques
		l'oméprazole, respectivement.	
Promédicament : Clopidogrel	EC, T	Étant donné que le clopidogrel est principalement métabolisé en son métabolite actif par le CYP2C19, l'utilisation de médicaments qui inhibent l'activité de cette enzyme (p. ex. la fluvoxamine) devrait entraîner une réduction des concentrations du métabolite actif du clopidogrel. La pertinence clinique de cette interaction est incertaine.	L'utilisation d' APO-FLUVOXAMINE doit être déconseillée chez les patients prenant du clopidogrel.
Promédicament : Bendamustine	T	Risque d'influer sur les taux circulants de bendamustine et ses métabolites actifs avec les inhibiteurs du CYP1A2 (p. ex. fluvoxamine).	La prudence est de mise lorsqu'on envisage d'administrer APO-FLUVOXAMINE ou d'autres traitements, aux patients prenant de la bendamustine.
Propranolol et autres bêtabloquants	É (propranolol) EC (aténolol)	Les concentrations plasmatiques de propranolol augmentent lorsqu'il est administré en concomitance avec le maléate de fluvoxamine; une augmentation des taux plasmatiques de propranolol cinq fois plus élevée a été observée dans les études d'interaction. Le maléate de fluvoxamine n'influe pas sur les concentrations plasmatiques d'aténolol. Contrairement au propranolol, qui subit un	Une réduction de la dose initiale de propranolol et un ajustement posologique plus prudent sont recommandés. Il n'est pas nécessaire de modifier la posologie de l'aténolol.

Nom propre	Réf.	Effet	Recommandations cliniques
		métabolisme hépatique, l'aténolol est éliminé principalement par excrétion rénale.	
Ropinirole		Les concentrations plasmatiques de ropinirole peuvent être augmentées en association avec le maléate de fluvoxamine, ce qui augmente le risque de surdose.	Une surveillance étroite et une réduction de la dose de ropinirole pendant le traitement par APO-FLUVOXAMINE et après son arrêt peuvent être nécessaires.
Valproate/acide valproïque	T	Puisque le valproate et l'acide valproïque sont métabolisés presque entièrement par le foie, l'utilisation de fluvoxamine, inhibant les cytochromes CYP2C19, 1A2, 2C9 et 3A4, peut entraîner une augmentation des concentrations de médicament.	La prudence est de mise lorsqu'un traitement concomitant par APO-FLUVOXAMINE est nécessaire.
Warfarine	EC	Les concentrations plasmatiques de warfarine ont augmenté de façon significative et les temps de prothrombine ont été prolongés pendant l'administration concomitante de maléate de fluvoxamine; dans les études d'interactions, une augmentation de 65 % des concentrations plasmatiques de warfarine a été observée (voir Médicaments agissant sur la fonction plaquettaire [p. ex. AINS, AAS et autres anticoagulants]).	Il convient donc de surveiller de près les patients sous warfarine qui amorcent ou cessent un traitement par APO-FLUVOXAMINE (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS , Sang , Saignements anormaux .)

Nom propre	Réf.	Effet	Recommandations cliniques
		On a observé une modification des effets anticoagulants, y compris une augmentation des saignements, lorsqu'un ISRS ou un IRSN était administré en même temps que la warfarine.	
Pimozide	T	Il a été montré que le maléate de fluvoxamine augmente les taux plasmatiques de pimozide. Cette augmentation peut provoquer un allongement de l'intervalle QTc et causer des arythmies graves, dont des torsades de pointes.	L'administration concomitante de pimozide et d' APO-FLUVOXAMINE est contre-indiquée (voir 2 CONTRE-INDICATIONS)
Tizanidine	T	Il a été montré que l'exposition à la tizanidine (ASC) était significativement élevée pendant l'administration concomitante d' APO-FLUVOXAMINE.	L'administration concomitante d' APO-FLUVOXAMINE et de tizanidine est contre-indiquée en raison du risque d'hypotension cliniquement significative (voir 2 CONTRE-INDICATIONS).
Thioridazine et mésoridazine	É	Les concentrations de thioridazine et de ses deux métabolites actifs, la mésoridazine et la sulforidazine, ont triplé 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 prononcé lorsqu'il est administré à des doses plus élevées.	L'administration de thioridazine et de mésoridazine entraîne une prolongation de l'intervalle QTc proportionnelle à la dose qui est associée à des arythmies ventriculaires graves, telles que des arythmies de type torsade de pointes et des morts subites. Des cas isolés de toxicité cardiaque ont été signalés lorsque le maléate de fluvoxamine était associé à la thioridazine.

Nom propre	Réf.	Effet	Recommandations cliniques
			L'administration concomitante d' APO-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 ont été administrés deux fois par jour trois jours avant l'administration concomitante d'une dose unique de rameltéon à 16 mg et de maléate de fluvoxamine, l'ASC du rameltéon a été multipliée par environ 190 et sa C _{max} par environ 70 par rapport à celle du rameltéon administré seul.	L'administration concomitante d' APO-FLUVOXAMINE et de rameltéon est contre-indiquée (voir 2 CONTRE-INDICATIONS).

Légende : É = étude de cas; EC = essai clinique; T = théorique

9.5 Interactions médicament-aliment

Les concentrations plasmatiques de caféine sont susceptibles d'augmenter pendant l'administration concomitante de maléate de fluvoxamine. Les patients qui consomment beaucoup de boissons caféinées doivent diminuer leur consommation lorsqu'ils prennent du maléate de fluvoxamine. Des effets indésirables de la caféine (comme des tremblements, des palpitations, des nausées, de l'agitation, de l'insomnie) sont observés.

9.6 Interactions médicament-herbe médicinale

Millepertuis

Comme avec les autres ISRS, des interactions pharmacodynamiques peuvent survenir entre le maléate de fluvoxamine et le millepertuis, une herbe médicinale. Ces interactions peuvent faire accroître les effets indésirables.

9.7 Interactions médicament-épreuve de laboratoire

Les interactions avec des épreuves de laboratoire n'ont pas été établies.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

On pense que les actions antidépressives et antiobsessionnelles du maléate de fluvoxamine sont liées à son inhibition sélective du recaptage de la sérotonine au niveau présynaptique dans les neurones du cerveau.

Il y a une interférence minimale avec les processus noradrénergiques et, comme plusieurs autres inhibiteurs spécifiques du recaptage de la sérotonine, le maléate de fluvoxamine a très peu d'affinité *in vitro* pour les récepteurs suivants : α_1 , α_2 , β_1 , dopamine₂, histamine₁, sérotonine₁, sérotonine₂ ou muscariniques.

10.2 Pharmacodynamie

Il n'existe aucune donnée pertinente sur l'effet pharmacodynamique du maléate de fluvoxamine chez l'humain. Voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#).

10.3 Pharmacocinétique

Chez les volontaires en bonne santé, le maléate de fluvoxamine est bien absorbé après l'administration par voie orale. Après l'administration d'une dose orale unique de 100 mg, des concentrations plasmatiques maximales de 31 à 87 ng/mL ont été atteintes 1,5 à 8 heures après l'administration de la dose. Les concentrations plasmatiques maximales et les aires sous la courbe (ASC) (0 à 72 heures) sont directement proportionnelles à la dose après l'administration de doses orales uniques de 25, de 50 et de 100 mg. Après l'administration de doses uniques, la demi-vie plasmatique moyenne est de 15 heures et légèrement plus longue (17 à 22 heures) pendant l'administration répétée. Les concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre sont généralement atteintes en 10 à 14 jours. Le profil pharmacocinétique chez les personnes âgées est semblable à celui des patients plus jeunes.

Dans une étude de proportionnalité de la dose portant sur le maléate de fluvoxamine à raison de 100, de 200 et de 300 mg/jour pendant 10 jours consécutifs chez 30 volontaires normaux, l'état d'équilibre a été atteint après environ une semaine d'administration. Les concentrations plasmatiques maximales à l'état d'équilibre sont survenues dans les 3 à 8 heures suivant l'administration et ont atteint des concentrations moyennes de 88, de 283 et de 546 ng/mL, respectivement. Par conséquent, la pharmacocinétique du maléate de fluvoxamine dans cette plage de doses était non linéaire, c'est-à-dire que des doses plus élevées de maléate de fluvoxamine ont entraîné des concentrations plus élevées de façon disproportionnée que celles prévues à la dose inférieure.

Absorption

La fluvoxamine est entièrement absorbée après son administration par voie orale. Les concentrations plasmatiques maximales se produisent dans les 3 à 8 heures suivant l'administration de la dose. La biodisponibilité absolue moyenne est de 53 %, en raison du métabolisme de premier passage.

La pharmacocinétique du maléate de fluvoxamine n'est pas influencée par l'apport alimentaire concomitant.

Distribution

La liaison *in vitro* du maléate de fluvoxamine aux protéines plasmatiques humaines est d'environ 80 % dans une plage de concentrations allant de 20 à 2 000 ng/mL. Le volume de distribution chez l'humain

est de 25 L/kg.

Métabolisme

Le maléate de fluvoxamine subit une transformation hépatique importante, principalement par déméthylation oxydative, en au moins neuf métabolites qui sont excrétés par les reins. Les deux principaux métabolites du maléate de fluvoxamine chez l'humain ont été testés pour déterminer l'effet antidépresseur dans quatre modèles pertinents. Les résultats indiquent que ces métabolites ne sont pas pharmacologiquement actifs dans les processus sérotoninergiques ou noradrénergiques.

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

Élimination

À la suite d'une dose orale de maléate de fluvoxamine marqué au ^{14}C , 94 % de la dose radioactive a été récupérée dans l'urine, en moyenne, dans les 48 heures.

Populations particulières et états pathologiques

- **Enfants** : 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 Populations particulières](#), [7.1.3 Enfants](#)).
- **Personnes âgées** : Dans une étude à l'état d'équilibre sur le maléate de fluvoxamine à 50 et 100 mg comparant les personnes âgées (de 66 à 73 ans) et les jeunes sujets (de 19 à 35 ans), les concentrations plasmatiques maximales moyennes chez les personnes âgées étaient 35 et 46 % plus élevées pour les doses de 50 et de 100 mg, respectivement. La demi-vie d'élimination à l'état d'équilibre de la fluvoxamine était de 17,4 et de 25,9 heures chez les personnes âgées, comparativement à 13,6 et 15,6 heures chez les sujets jeunes pour les doses de 50 et de 100 mg, respectivement. Chez les patients âgés, la clairance du maléate de fluvoxamine a été réduite d'environ 50 %.

Étant donné que l'expérience clinique est limitée dans le groupe des personnes âgées, la prudence est de mise lors de l'administration d' APO-FLUVOXAMINE à des patients âgés (voir [1 INDICATIONS](#), [1.2 Personnes âgées](#)).

- **Insuffisance hépatique** : Le métabolisme de la fluvoxamine est perturbé chez les patients atteints d'une maladie hépatique. Une comparaison croisée (sujets en bonne santé p/r aux patients atteints d'insuffisance hépatique) a indiqué une diminution de 30 % de la clairance de la fluvoxamine en présence d'une insuffisance hépatique. Les patients atteints d'insuffisance hépatique doivent commencer le traitement par une faible dose et faire l'objet d'une surveillance étroite (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#), [4.2 Posologie recommandée et modification posologique](#)).
- **Insuffisance rénale** : Les données pharmacocinétiques sur les patients atteints d'insuffisance rénale ne sont pas disponibles. Les patients atteints d'insuffisance rénale doivent commencer

le traitement par une faible dose et faire l'objet d'une surveillance étroite (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#), [4.2 Posologie recommandée et modification posologique](#)).

11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET ÉLIMINATION

Conserver le produit dans un endroit sec, dans des récipients bien fermés, à température ambiante (entre 15 °C et 30 °C) et à l'abri de la lumière.

12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Sans objet.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

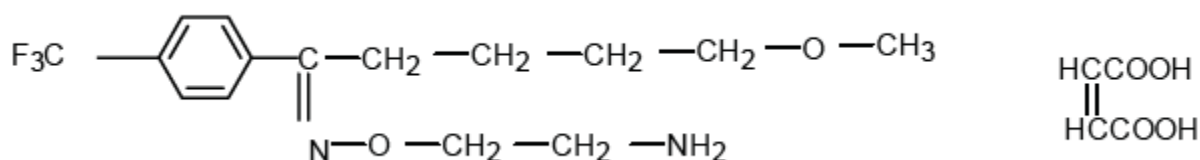
Substance pharmaceutique

Nom propre/dénomination commune : Maléate de fluvoxamine

Nom(s) chimique(s) : Maléate de 5-méthoxy-4'-(trifluorométhyl)-valérophénone(*E*)-O-(2-aminoéthyl) oxime (1:1).

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

Formule développée :



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

14 ESSAIS CLINIQUES

14.3 Études de biodisponibilité comparative

Biodisponibilité comparative

Une étude de biodisponibilité comparative randomisée, à dose unique et avec permutation portant sur les comprimés APO-FLUVOXAMINE de 100 mg (Apotex Inc.) et les comprimés LUVOX^{MD} de 100 mg (Solvay Kingswood Inc.) a été menée chez 18 sujets adultes masculins en bonne santé et à jeun. Les données de biodisponibilité comparative chez 16 sujets qui étaient inclus dans l'analyse statistique sont présentées dans le tableau suivant :

RÉSUMÉ DES ÉTUDES DE BIODISPONIBILITÉ COMPARATIVE

Fluvoxamine (1 x 100 mg) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	Substance à l'étude ¹	Substance de référence ²	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 %
ASC _{0-72 h} (ng•h/mL)	652,7 774,2 (57,6)	612,7 780,7 (67,1)	106,5	96,8-117,2
ASC _i (ng•h/mL)	751,3 883,3 (55,8)	736,2 904,6 (63,0)	102,1	94,6-110,1
C _{max} (ng/mL)	31,7 34,44 (41,0)	29,7 32,44 (42,0)	106,6	100,7-112,9
T _{max} ³ (h)	5,00 (2,50-8,00)	5,00 (2,50-8,00)	-	
t _{1/2} ⁴ (h)	15,81 (26,38)	16,37 (29,20)	-	
¹ Comprimés APO-FLUVOXAMINE (fluvoxamine sous forme de maléate de fluvoxamine), 100 mg (Apotex Inc.) ² Comprimés LUVOX ^{MD} (fluvoxamine sous forme de maléate de fluvoxamine), 100 mg (Solvay Kingswood Inc.). ³ Exprimé sous forme de médiane (intervalle) seulement. ⁴ Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (CV %) seulement.				

15 MICROBIOLOGIE

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

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Pharmacologie détaillée

Pharmacodynamie animale :

Dans une série d'expériences *in vitro* et *in vivo* menées chez l'animal, le maléate de fluvoxamine a démontré son principal effet pharmacologique, les propriétés potentialisantes de la sérotonine dues au blocage du mécanisme de la pompe membranaire responsable du recaptage de la sérotonine. La fluvoxamine a été efficace pour inhiber le recaptage de la sérotonine par les plaquettes sanguines et les synaptosomes cérébraux. Le médicament a empêché la déplétion en sérotonine par les dérivés de la tyramine grâce à ses propriétés d'inhibition de la pompe membranaire. En raison de cette interférence avec le mécanisme de recaptage de la sérotonine par les neurones, la fluvoxamine a entraîné une

diminution du renouvellement de la sérotonine dans le cerveau. Les effets du 5-hydroxytryptophane chez la souris et le lapin ont été potentialisés. La fluvoxamine, en association avec des IMAO (avec le tryptophane chez le rat), a entraîné sur le comportement des effets analogues à ceux induits par la sérotonine chez la souris et le rat. Dans les études sur la liaison aux récepteurs, la fluvoxamine est pratiquement dépourvue d'affinité envers les récepteurs cholinergiques, histaminergiques, adrénergiques, dopaminergiques et sérotoninergiques.

Contrairement aux antidépresseurs tricycliques, la fluvoxamine n'a pas entraîné d'activités stimulantes de type amphétamine, d'inhibition de la MAO, sédatives ou antihistaminiques chez le rat et le chat. Le médicament a peu influé sur les mécanismes de recaptage de la noradrénaline; en outre, seules des doses élevées ont entraîné des effets semblables à ceux de la réserpine, comme la ptose et l'hypothermie. De plus, aucun effet stimulant n'a été observé lors de l'administration de composés ressemblant à la réserpine après l'administration d'une dose de fluvoxamine.

D'autres indications des propriétés potentialisantes de la fluvoxamine pour la sérotonine ont été démontrées par ses effets pharmacologiques dans d'autres études menées chez l'animal. La fluvoxamine a réduit le sommeil paradoxal chez le rat et le chat et réduit la consommation d'aliments chez le rat. L'administration intrapéritonéale de 10 mg/kg à des chats solitaires n'a pas provoqué de syndrome de type diéthylamide de l'acide lysergique (LSD), mais a augmenté le comportement activé.

L'enquête sur l'activité parasympholytique de la fluvoxamine a montré que le médicament possède une très faible affinité pour les récepteurs muscariniques dans le cerveau. Le médicament n'a montré qu'une faible activité spasmolytique contre la contraction induite par le carbachol de l'iléon du cobaye isolé, très peu d'effet sur le diamètre de la pupille et la motilité intestinale chez la souris et n'a pas neutralisé l'analgésie induite par l'oxotémorine ou les effets comportementaux induits par la pilocarpine, confirmant que la fluvoxamine ne causera probablement pas d'effets anticholinergiques aux sites périphériques ou centraux.

La capacité du maléate de fluvoxamine et d'autres antidépresseurs à évoquer des signes électrographiques épileptogènes (fuseaux et pointes) a été évaluée dans des enregistrements provenant de différentes régions du cerveau de rats en déplacement libre. La fluvoxamine administrée par voie intraveineuse à des doses allant jusqu'à 60 mg/kg n'a montré aucune tendance à provoquer des crises convulsives. En revanche, les composés de référence, y compris le chlorhydrate d'amitriptyline et le chlorhydrate d'imipramine, ont produit des réponses épileptogènes graves à 10 mg/kg et des convulsions à 50 mg/kg.

Le risque de dépendance physique lié à la fluvoxamine a été évalué et comparé à celui du diazépam après deux périodes de 28 jours d'administration orale chez le singe. Les résultats ont indiqué que la fluvoxamine à des doses de 90 mg/kg deux fois par jour ne présente aucun risque de dépendance physique, tandis que le diazépam à des doses allant jusqu'à 20 mg/kg produit une dépendance de niveau intermédiaire à grave.

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

La fluvoxamine (25 mg/kg) administrée par voie orale n'a pas eu d'effet sur la tension artérielle chez les rats hypertendus. Après une injection intraveineuse en bolus chez le chat, une réduction de la tension artérielle transitoire liée à la dose a été observée; les perfusions de fluvoxamine pendant deux minutes

n'ont pas influé sur la tension artérielle. Sur des cœurs de lapins isolés, la fluvoxamine a causé une dilatation coronarienne. La fluvoxamine a nettement moins affecté la contractilité de l'atrium de cobaye *in vitro* que les agents tricycliques.

Chez des lapins conscients, des perturbations de l'ECG n'ont été observées qu'à des doses presque létales. Chez le chien, la seule anomalie de l'ECG observée après l'administration intraveineuse de fluvoxamine a été une légère prolongation de l'intervalle QT en raison d'une réduction de la fréquence cardiaque à des doses de 10 mg/kg ou plus.

L'administration concomitante de fluvoxamine et d'un IMAO (sulfate de tranlylcypromine) exacerbe les symptômes sérotoninergiques et potentialise l'activité dépressive des benzodiazépines et du butabarbital lorsque ces médicaments ont été administrés en association avec la fluvoxamine. Avec l'amphétamine, les interactions de la fluvoxamine étaient variables selon les conditions de test. Toutefois, le médicament n'a pas eu d'effet sur les propriétés de blocage sympathique de la guanéthidine et n'a pas potentialisé l'activité hypotensive de l' α -méthyldopa.

Pharmacocinétique animale :

La fluvoxamine est rapidement absorbée après administration orale. Chez le chien, les concentrations plasmatiques maximales ont été atteintes en 2 à 4 heures, et en 1 heure chez le rat et le hamster. Le médicament est complètement absorbé, mais la biodisponibilité de la fluvoxamine administrée par voie orale chez le chien était limitée à 60 % à 1 mg/kg par métabolisme de premier passage.

La vitesse d'élimination variait d'une espèce à l'autre. Chez le chien, la demi-vie a été estimée à trois heures après la dose de 1 mg/kg et semblait augmenter avec l'accroissement de la dose. Chez le rat, la demi-vie était plus courte que chez le chien, et chez le hamster, elle était plus courte que chez le rat.

Les vitesses d'excrétion étaient conformes à la demi-vie plasmatique. Chez le chien, environ 70 % de l'excrétion urinaire s'est produite dans les 24 heures suivant la prise de 1 mg/kg, mais seulement 50 % après la prise de 25 mg/kg. Chez la souris et le hamster, l'excrétion était rapide; 90 % dans les 24 heures. La principale voie métabolique était similaire chez le rat, le chien, le hamster, le lapin et l'humain et consistait en l'élimination du groupe méthoxyle, ce qui a entraîné l'acide carboxylique correspondant comme principal métabolite. Toutefois, chez la souris, l'alcool intermédiaire sous forme conjuguée est un métabolite majeur.

Toxicologie générale :

Toxicité aiguë :

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

ESPÈCE	SEXE	VOIE D'ADMINISTRATION	DL ₅₀ (mg/kg) (Limites de l'intervalle de confiance à 95 %)
Souris	M	Orale	1 100 (550-2 200)
	F	Orale	1 330 (737-2 410)
	M et F	i.v.	61 (46-80)

ESPÈCE	SEXE	VOIE D'ADMINISTRATION	DL ₅₀ (mg/kg) (Limites de l'intervalle de confiance à 95 %)
Rat	M	Orale	2 000 (1 370-2 910)
	F	Orale	1 470 (862-2 500)
	M	i.v.	43,0 (29,5-62,6)
	F	i.v.	68,1 (46,4-100,0)
Chien	M et F	Orale	> 464

Les principaux symptômes toxiques aigus observés chez la souris et le rat après administration orale de fluvoxamine se sont produits à des doses létales ou presque létales et comprenaient les suivants : convulsions, bradypnée, mydriase et ataxie avec un tonus musculaire accru. Chez le chien, l'ataxie était associée à des mouvements rythmiques de la tête d'un côté à l'autre et à la mydriase. La fluvoxamine a également induit des vomissements chez le chien à des doses supérieures ou égales à 25 mg/kg. L'autopsie des rats qui ont succombé au traitement a révélé une érosion marquée et une hémorragie de la muqueuse intestinale. Tous les symptômes étaient complètement réversibles chez les animaux survivants.

Les signes observés chez les rats ayant reçu le médicament par voie intraveineuse étaient révélateurs d'un effet sur les systèmes nerveux central et autonome, le tonus musculaire et la conscience. Une hémoglobinurie à des concentrations ≥ 10 mg/mL révélait 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 portant une attention particulière aux paramètres lipidiques.

Dans l'une des deux études menées sur le hamster, on a comparé les effets de la fluvoxamine, de l'imipramine et de l'amitriptyline sur les lipides sériques et hépatiques. Le médicament a été administré quotidiennement pendant deux semaines à des doses de 100 et de 200 mg/kg pour la fluvoxamine, et de 25, de 50 et de 100 mg/kg pour l'imipramine et l'amitriptyline. La fluvoxamine a entraîné une légère diminution des lipides sériques et une augmentation des lipides hépatiques à 200 mg/kg, tandis que l'amitriptyline à 100 mg/kg a entraîné une augmentation du taux de cholestérol sérique et une diminution du poids relatif de la rate. Les autres effets observés avec les trois composés comprenaient une diminution du gain de poids corporel et de la consommation d'aliments ainsi que des changements histologiques mineurs (dégénérescence albumineuse) dans le foie. Avec la fluvoxamine, ces effets sont survenus à la dose de 200 mg/kg.

La deuxième étude, dans laquelle les hamsters ont reçu la fluvoxamine par voie orale à raison de 0, de 9, de 36, de 142 et de 432 mg/kg/jour, a duré 30 jours. Le gain pondéral et la consommation d'aliments étaient significativement inférieurs dans le groupe recevant la dose élevée et chez les hamsters mâles recevant 142 mg/kg/jour. Une diminution significative des taux sériques de lipides liée au traitement a été observée dans tous les groupes de traitement. Toutefois, après la période de récupération de 30 jours, aucune différence liée au traitement n'a été observée, sauf pour ce qui est du taux inférieur de phospholipides chez les mâles du groupe recevant la dose élevée.

L'analyse des lipides hépatiques a révélé une diminution significative des taux de cholestérol dans tous

les groupes de traitement, à l'exception du groupe recevant la dose élevée et une augmentation significative des phospholipides et des lipides totaux dans le groupe recevant la dose élevée. L'examen histopathologique des reins a révélé une augmentation significative de l'incidence des modifications des tubules rénaux dans les groupes traités. Dans le foie, des traces de gouttelettes de graisse ont été observées dans une proportion des groupes traités et témoins.

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 ont également été comparés dans les groupes de souris ayant reçu des doses orales quotidiennes de chaque médicament pendant deux semaines. Les trois médicaments ont exercé des effets similaires, ceux de l'amitriptyline étant les plus forts et ceux de la fluvoxamine, les plus légers. Chez les souris traitées par 200 mg/kg de fluvoxamine, on a observé une diminution du gain pondéral et de la consommation d'aliments liée à la dose ainsi qu'une augmentation du poids du foie et de la rate. De légères modifications histologiques ont été observées dans le foie, les poumons, la rate et les ganglions lymphatiques mésentériques. De plus, une hypolipidémie liée à la dose et, dans le groupe recevant la dose élevée, une augmentation significative des lipides hépatiques ont été observées. Néanmoins, aucun signe de phospholipidose n'a été décelé.

La fluvoxamine a été administrée à des souris dans le cadre de deux études distinctes à des doses de 0, de 75, de 150, de 300 et de 600 mg/kg/jour pendant quatre semaines.

Dans la première étude, une augmentation significative du gain pondéral chez les femelles dans le groupe recevant la dose de 150 mg/kg et chez les mâles dans le groupe recevant la dose de 300 mg/kg a été observée. De plus, une réduction de l'apport hydrique à 300 mg/kg chez les souris femelles et à 600 mg/kg chez les deux sexes a été observée. La valeur d'hématocrite et le taux d'hémoglobine ont diminué de façon significative chez les femelles à tous les niveaux de dose et le poids hépatique a également augmenté de façon significative dans les deux sexes dans les groupes recevant 150, 300 et 600 mg/kg. L'examen histopathologique du foie a révélé une hypertrophie des hépatocytes centrolobulaires chez les mâles dans le groupe recevant 300 mg/kg et chez les souris des deux sexes recevant 600 mg/kg. Une vacuolisation fine du cytoplasme a été observée chez une souris mâle aux doses de 300 et de 600 mg/kg, et une vacuolisation et une distension des hépatocytes à 600 mg/kg.

Des changements similaires ont été observés dans la deuxième étude menée auprès de souris et portant sur une autre souche de souris. Une augmentation significative du gain pondéral chez les mâles dans les groupes recevant 75, 150 et 300 mg/kg, ainsi qu'une réduction de la consommation d'eau chez les mâles dans les groupes recevant 300 et 600 mg/kg ont été observées. La valeur d'hématocrite a diminué de façon significative chez les mâles des groupes recevant 300 et 600 mg/kg, et le poids du foie a augmenté de façon significative chez les mâles des groupes recevant 300 mg/kg et chez les souris des deux sexes des groupes recevant 600 mg/kg. L'examen histopathologique du foie a révélé une hypertrophie des hépatocytes centrolobulaires et une vacuolisation et/ou une distension des hépatocytes dans les groupes recevant 300 et 600 mg/kg.

Les effets toxiques de la fluvoxamine administrée par voie orale ont été évalués chez la souris dans le cadre de deux autres études de 4 semaines portant sur des doses allant de 200 à 1 600 mg/kg/jour.

Dans une étude, les souris ont reçu 0, 200, 300 ou 400 mg/kg/jour. Les variations observées étaient une diminution du gain pondéral chez les souris mâles du groupe ayant reçu la dose élevée et une augmentation liée à la dose de l'aspect lobulaire du foie.

Des doses quotidiennes de 0, de 400, de 600, de 800 ou de 1 600 mg/kg ont été administrées à des souris pendant l'autre étude de 4 semaines. Une mauvaise condition générale du corps, une horripilation, une léthargie et des tremblements corporels ont été observés au niveau de dose le plus élevé et un mâle est décédé à la semaine 4. L'examen à la nécropsie n'a révélé que des modifications autolytiques. Une augmentation du gain pondéral dans les groupes recevant 800 et 1 600 mg/kg et une diminution de la consommation d'aliments dans le groupe recevant 1 600 mg/kg ont été observées.

À la nécropsie, une coloration anormale généralisée du foie et une augmentation du poids absolu et relatif du foie dans tous les groupes de traitement, à l'exception du poids absolu du foie dans le groupe recevant la dose de 1 600 mg/kg, ont été observées. De plus, toutes les augmentations étaient liées à la dose, à l'exception des animaux recevant la dose la plus élevée. De plus, une diminution du poids absolu et relatif du thymus dans le groupe ayant reçu la dose la plus élevée et des lésions liées au traitement dans les sections hépatiques de tous les groupes de médicaments ont été observées, ce qui pourrait refléter l'accumulation intracellulaire de lipides.

Toxicité à long terme

Les effets toxicologiques à long terme du maléate de fluvoxamine administré par voie orale ont été étudiés dans sept études menées auprès de hamsters, de rats et de chiens pendant des périodes de traitement allant de 13 semaines à deux ans.

Hamsters

Au cours de l'évaluation de 13 semaines chez les hamsters, la fluvoxamine a été administrée en doses de 0 ou de 233 mg/kg/jour. Le traitement par la fluvoxamine a significativement réduit le gain pondéral et augmenté la consommation d'eau. De plus, une réduction de la concentration plasmatique de lipides chez les hamsters mâles seulement et une augmentation de la concentration de lipides dans le foie accompagnée d'une augmentation correspondante des gouttelettes de lipides dans les hépatocytes des deux sexes ont été observées.

Les données sur le poids des organes ont révélé une diminution significative du poids des reins (les deux sexes) et du foie (les mâles seulement), ainsi qu'une diminution significative du poids du cerveau chez les hamsters femelles.

Souris

Lorsque la fluvoxamine a été administrée dans l'alimentation de souris à des doses de 0, de 10, de 80 ou de 640 mg/kg/jour, une augmentation du gain pondéral a été observée dans le groupe ayant reçu la dose moyenne chez les souris mâles au cours des 12 premières des 21 semaines de traitement et chez les souris femelles aux semaines 8 à 16. Un gain de poids corporel plus faible a été noté tout au long de la période de traitement dans le groupe ayant reçu la dose élevée.

Les résultats des épreuves de biochimie sanguine ont mis en évidence une augmentation significative des activités de l'alanine aminotransférase et de l'aspartate aminotransférase chez le groupe recevant la dose élevée et chez les souris mâles dans le groupe recevant la dose moyenne. Les taux sériques de lipides étaient significativement plus faibles dans le groupe ayant reçu la dose élevée et les taux de cholestérol étaient légèrement plus faibles dans le groupe ayant reçu la dose moyenne. De plus, l'électrophorèse des lipoprotéines sériques a révélé une diminution apparente de la fraction pré- β chez

les souris de tous les groupes de traitement. En outre, une augmentation du poids absolu et relatif du foie chez les souris des deux sexes dans le groupe ayant reçu la dose élevée et chez les souris mâles dans le groupe ayant reçu la dose moyenne, ainsi qu'une augmentation du poids absolu du foie chez les souris femelles du groupe ayant reçu la dose moyenne ont été observées.

L'autopsie des souris sacrifiées après 10 ou 21 semaines de traitement a révélé une incidence accrue de changements macropathologiques hépatiques, notamment une accentuation de l'aspect lobulaire et une pâleur généralisée ou parfois associée à une coloration jaune-vert. Les variations liées à la dose dans le foie des animaux des groupes recevant les doses moyenne et élevée comprenaient une fine vacuolisation grasseuse des hépatocytes périacineux, une importante vacuolisation grasseuse des hépatocytes centriacineux et une inflammation des cellules pléomorphiques.

Un examen histopathologique du foie de souris qui se sont rétablies après un traitement a révélé une perte quasi totale de la fine vacuolisation grasseuse et une perte de l'importante vacuolisation grasseuse des hépatocytes centriacineux. Cependant, une incidence liée à la dose d'une importante vacuolisation grasseuse des hépatocytes panacineux a été observée dans les groupes traités par les doses moyenne et élevée.

Deux heures après l'autoradiographie, la radioactivité a été détectée dans le cytoplasme hépatocellulaire, l'endothélium vasculaire, autour et à l'intérieur des vacuoles grasseuses, sur le bord des cellules et dans le tissu conjonctif autour des vaisseaux sanguins et des canalicules biliaires dans les groupes traités par les doses moyenne et élevée. Douze heures après l'administration, les signes étaient moins apparents. On a noté une augmentation significative de la taille des hépatocytes chez les souris mâles de tous les groupes de traitement, mais pratiquement aucune chez les souris femelles.

L'analyse des échantillons de foie a montré une augmentation significative des taux de lipides hépatiques chez les animaux mâles des groupes recevant les doses moyenne et élevée et une augmentation des taux de phospholipides à 10 mg/kg/jour. Chez les souris femelles, on a observé des taux significativement plus élevés de lipides, de triglycérides et de cholestérol totaux dans les groupes recevant les doses moyenne et élevée, ainsi qu'une augmentation des phospholipides à 80 mg/kg/jour.

Rat

Des doses par voie orale quotidiennes de 0, de 5, de 20 et de 80 mg/kg/jour de fluvoxamine ont été administrées à des rats pendant six mois. La dose de 80 mg/kg a été augmentée à 100 mg/kg après neuf semaines, puis à 150 mg/kg après 20 semaines. Une consommation accrue d'aliments et un gain de poids corporel ont été observés chez les femelles à 20 et 80 mg/kg et la consommation d'eau était plus élevée chez les rats mâles dans le groupe recevant 80 mg/kg. Une augmentation du poids absolu du foie chez les femelles et du poids relatif du foie chez les mâles à la dose de 80 mg/kg a été observée. De plus, le poids relatif de la rate et du thymus a été réduit dans le groupe recevant la dose de 80 mg/kg. Le poids plus élevé du foie chez les femelles et le poids inférieur de la rate chez les mâles du groupe recevant la dose de 80 mg/kg semblaient liés au médicament. Cependant, aucun changement histopathologique n'a été observé dans ces organes.

Dans le cadre d'une étude spéciale visant à évaluer la répartition des lipides dans les tissus de rats, la fluvoxamine a été administrée pendant 52 semaines à des doses de 0, de 10, de 40 et de 160 mg/kg/jour avec une augmentation de la dose élevée à 200 mg/kg/jour pendant les semaines 40 à 52. Une diminution de la consommation d'aliments et d'eau liée à la dose et une diminution du poids corporel

chez les animaux du groupe recevant la dose élevée ont été observées. Les changements histopathologiques comprenaient une légère augmentation de l'incidence des vacuoles contenant des lipides dans les hépatocytes et un plus grand nombre d'inclusions lamellaires cytoplasmiques dans les lymphocytes de rats mâles traités. Un examen plus approfondi des ganglions mésentériques par microscopie électronique a révélé une multiplication par 6 du nombre total d'inclusions lamellaires cytoplasmiques. Ces inclusions étaient du même type que celles observées pour les médicaments induisant la phospholipidose, ce qui laisse penser que la fluvoxamine induit une forme légère de phospholipidose.

La fluvoxamine a été administrée dans l'alimentation des rats à des doses de 0, de 10, de 40, de 160 mg/kg/jour pendant 81 semaines. La dose élevée a été augmentée à 200 mg/kg à la semaine 40, puis à 240 mg/kg à la semaine 47. Les changements liés au médicament étaient principalement limités au groupe recevant la dose élevée et comprenaient des diminutions du gain pondéral (mâles seulement), de la consommation d'aliments et d'eau, du poids absolu du cerveau et des augmentations de la concentration d'urine, du poids relatif des poumons et du foie (mâles seulement), des poids relatif et absolu des ovaires, des infiltrations de lymphocytes dans les reins, de l'incidence de vacuolisation des hépatocytes et de l'incidence d'aggrégations de macrophages dans les poumons. Dans le groupe ayant reçu la dose moyenne, une diminution du gain pondéral (femelles seulement) et une augmentation de l'incidence de vacuolisation des hépatocytes (mâles seulement) ont été observées. Aucun changement lié au médicament n'a été observé dans le groupe ayant reçu la faible dose. Cependant, il y a eu une diminution significative des poids absolu et relatif de la thyroïde chez les femelles de ce groupe. La portée biologique de ces résultats est inconnue.

Chien

Les chiens ont été traités par la fluvoxamine à 0, 5, 15 ou 45 mg/kg/jour (capsules) pendant sept mois. La dose élevée a été augmentée à 60 mg/kg/jour après sept semaines, puis maintenue pendant toute la durée de l'étude à ce niveau, sauf pendant les semaines 14 et 15, lorsque la dose a été augmentée à 80 mg/kg/jour. Deux chiens sont décédés alors qu'ils recevaient 60 mg/kg ou 80 mg/kg. À la dose de 45 mg/kg, les animaux fronçaient les sourcils, avaient des quintes de toux et présentaient des mouvements rythmiques latéraux de la tête. À 80 mg/kg, on a observé de l'ataxie, de l'anorexie et une perte de poids et un chien a présenté des convulsions. On a noté une mydriase à toutes les doses, qui a persisté jusqu'à 24 heures après l'administration de la dose et régressé pendant une période de six jours après l'arrêt du traitement.

L'examen histopathologique a révélé la présence de macrophages spumeux dans les ganglions lymphatiques intestinaux, cervicaux, mésentériques et spléniques. Ces macrophages n'ont été observés que chez les animaux du groupe recevant une dose élevée (45, 60 ou 80 mg/kg). Les lésions ont donné l'apparence de granulomes lipidiques dans lesquels une phagocytose des lipides s'est produite et étaient plus évidentes dans les plaques de Peyer comparativement aux autres organes lymphatiques, ce qui indique un effet sur le métabolisme des graisses.

Dans une deuxième étude menée auprès de chiens Beagle, la fluvoxamine a été administrée par voie orale pendant 53 semaines à des doses de 0, de 10, de 25 ou de 62,5 mg/kg/jour pendant 53 semaines. Les signes cliniques à la suite d'un traitement médicamenteux comprenaient la mydriase modérée à toutes les doses, une réduction du gain pondéral et l'anorexie dans le groupe ayant reçu la dose élevée, une réduction périodique de la consommation d'eau et d'aliments et une légère augmentation de l'incidence de diarrhée chez les mâles dans les groupes ayant reçu les doses moyenne et élevée. De plus,

on a observé une augmentation des taux de phosphatase alcaline plasmatique, de l'incidence d'atrophie glomérulaire (également présente dans le groupe témoin) et des augmentations occasionnelles des taux plasmatiques d'urée et de créatinine plasmatiques ainsi que du volume urinaire chez les animaux recevant la dose élevée. Le poids des reins a augmenté chez les chiens mâles des groupes recevant les doses moyenne et élevée. On a observé des cellules spumeuses dans le système réticulo-endothélial chez les groupes recevant les doses moyenne et élevée, et la teneur lipidique de ces cellules était principalement constituée de phospholipides.

Les signes histopathologiques d'effets indésirables sur les reins étaient limités au groupe recevant la dose élevée et comprenaient une distension de la capsule de Bowman, un rétrécissement du peloton de capillaires glomérulaire et une fibrose interstitielle. Le poids relatif du foie, de la rate (mâles) et des poumons (femelles) a augmenté chez les animaux du groupe recevant la dose élevée sacrifiés après 53 semaines de traitement. Toutefois, ces changements n'étaient pas associés à des changements histopathologiques inhabituels et les augmentations de poids n'étaient pas présentes chez les animaux sacrifiés après l'arrêt du traitement.

Cancérogénicité : On a ajouté de la fluvoxamine à l'alimentation de rats à des doses quotidiennes de 0, de 10, de 40 et de 160 à 240 mg/kg/jour pendant 2 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/jour après 53 semaines. À la dose de 160 à 240 mg/kg/jour, une diminution du gain pondéral et une augmentation liée à la dose de la dégénérescence hépatocytaire centrolobulaire ont été observées. Toutefois, la fluvoxamine n'a pas contribué à la mortalité ni à l'incidence de tumeurs.

La fluvoxamine a également été administrée à des hamsters dans le cadre d'une étude durant toute la vie des animaux (environ deux ans) à des doses de 0, de 9, de 36, de 144/180/240 mg/kg/jour (la dose élevée est passée de 144 à 180 mg/kg/jour à la semaine 14, puis à 240 mg/kg/jour à la semaine 19 du traitement). Aucun effet lié au médicament ou à la dose sur les taux de mortalité ou l'incidence de tumeurs n'a été observé.

Génotoxicité :

Mutagénicité

La fluvoxamine n'a pas eu d'activité mutagène dans le test d'Ames avec cinq souches bactériennes d'essai, le test du micronoyau et un test cytogénétique utilisant des lymphocytes mis en culture *in vitro*.

Toxicologie pour la reproduction et le développement :

Études sur la reproduction

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

Lors d'une étude dans laquelle des rats mâles et femelles ont reçu de la fluvoxamine (60, 120 ou 240 mg/kg) avant et pendant l'accouplement et la gestation, la fertilité a été altérée à des doses orales de 120 mg/kg ou plus, comme en témoigne une latence accrue à l'accouplement, une diminution du nombre de spermatozoïdes, une diminution du poids épидidymaire et une diminution du taux de conception. De plus, le nombre d'implantations et d'embryons a diminué à la dose la plus élevée. La dose associée à une absence totale d'effets sur la fertilité était de 60 mg/kg (approximativement 2 fois

la dose maximale recommandée chez l'humain [DMRH] en mg/m²).

Lorsque des rates gravides ont reçu des doses par voie orale de fluvoxamine (60, 120 ou 240 mg/kg) pendant toute la période d'organogenèse, une augmentation du décès embryo-fœtal, une diminution du poids corporel du fœtus et une augmentation de l'incidence d'anomalies oculaires fœtales (rétine pliée) ont été observées lors d'expositions à la fluvoxamine dépassant environ 4 fois l'exposition chez l'humain aux doses maximales recommandées chez l'humain. La dose associée à une absence totale d'effets sur le développement de cette étude était de 60 mg/kg (environ 2 fois la dose maximale recommandée chez l'humain, exprimée en mg/m²).

Les effets de la fluvoxamine sur le développement péri et postnatal du rat ont été évalués dans le cadre de deux études. Dans une étude, le médicament a été administré en doses quotidiennes uniques de 0, de 5, de 20 et de 80 mg/kg du jour 15 de la gravidité jusqu'à 21 jours après la mise bas. On a observé une augmentation de la mortalité des ratons à toutes les doses, ce qui a entraîné une réduction de la taille des portées.

Dans la deuxième étude menée chez le rat, des doses quotidiennes de 0 et de 160 mg/kg ont été administrées et une proportion de portées du groupe témoin ont été élevées avec des portées témoins le premier jour après la mise bas afin que l'on puisse distinguer les effets directs et indirects (transmis par la mère) sur le développement postnatal de la progéniture. On a observé que la fluvoxamine exerçait un effet toxique primaire sur l'animal parent plutôt qu'un effet sur le développement fœtal tardif et la période périnatale immédiate. Cependant, le gain pondéral était légèrement inférieur chez les ratons adoptifs et non adoptifs des mères soumises aux tests aux jours 8 à 21 de la lactation.

Tératologie

Les effets tératologiques de la fluvoxamine ont été étudiés chez le rat et le lapin. Lorsque la fluvoxamine a été administrée à des rats entre le jour 6 et le jour 15 de la gestation à des doses quotidiennes uniques de 0, de 5, de 20 et de 80 mg/kg/jour, le médicament n'a eu aucun effet sur la santé générale, la perte avant et après l'implantation et la morphologie fœtale des animaux.

Dans les deux études sur le lapin, des doses orales de 0, de 5, de 10 et de 20 mg/kg par jour (première étude) et de 0, de 5, de 10 et de 40 mg/kg par jour (deuxième étude) ont été administrées aux jours 6 à 18 de la gestation. Dans la première étude sur le lapin, l'incidence d'anomalies viscérales et squelettiques mineures était plus élevée dans les groupes de traitement que dans le groupe témoin. Une incidence statistiquement significative de variantes squelettiques a été observée dans le groupe ayant reçu la faible dose, mais l'incidence dans les groupes ayant reçu les doses moyenne ou élevée était comparable à celle observée dans les groupes témoins. L'étude tératologique sur le lapin a été répétée et les résultats de la deuxième étude ont indiqué que l'incidence de malformations, d'anomalies et de variantes squelettiques n'a pratiquement pas été affectée par le traitement par la fluvoxamine à des doses allant jusqu'à 40 mg/kg/jour.

17 MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN

1. Monographie de produit – ^{Pr}LUVOX^{MD} (sous forme de maléate de fluvoxamine), comprimés pelliculés et sécables de 50 mg et 100 mg; numéro de contrôle de la présentation : 248243, BGP Pharma ULC, date de révision : 20 juillet 2021

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT DESTINÉS AUX PATIENTS

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

Pr APO-FLUVOXAMINE

Comprimés de maléate de fluvoxamine BP

Veillez lire attentivement ces renseignements avant de commencer à prendre APO-FLUVOXAMINE et chaque fois que vous faites renouveler votre ordonnance. Le présent dépliant est un résumé et ne donne pas tous les renseignements pertinents au sujet de ce médicament. Parlez à votre professionnel de la santé de votre affection médicale et de votre traitement, et demandez-lui s'il existe de nouveaux renseignements au sujet d' APO-FLUVOXAMINE.

Pourquoi APO-FLUVOXAMINE est-il utilisé?

APO-FLUVOXAMINE est utilisé chez les adultes pour soulager les symptômes suivants :

- dépression (tristesse, changement d'appétit ou de poids, difficulté à se concentrer ou à dormir, fatigue, maux de tête, douleurs inexplicables); ou
- trouble obsessionnel-compulsif (pensée, sentiment, idée ou sensation récurrents et non désirés; comportements répétitifs, ou pensées ou gestes non voulus).

Comment APO-FLUVOXAMINE agit-il?

APO-FLUVOXAMINE fait partie d'un groupe de médicaments appelés « antidépresseurs inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine » (ISRS). On pense que la dépression est causée en partie par de faibles taux de sérotonine, une substance chimique produite naturellement dans le cerveau. On croit que APO-FLUVOXAMINE agit en augmentant les taux de sérotonine dans le cerveau.

Quels sont les ingrédients d' APO-FLUVOXAMINE?

Ingrédient médicinal : Maléate de fluvoxamine.

Ingrédients non médicinaux :

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

APO-FLUVOXAMINE est offert dans les formes posologiques suivantes :

APO-FLUVOXAMINE est offert sous les formes suivantes : Comprimés pelliculés de 50 mg et de 100 mg

Vous ne devez pas utiliser APO-FLUVOXAMINE dans les situations suivantes :

- Vous êtes allergique au maléate de fluvoxamine ou à l'un des autres ingrédients d' APO-FLUVOXAMINE (**Quels sont les ingrédients d' APO-FLUVOXAMINE?**).
- Vous prenez actuellement ou avez récemment pris un antidépresseur de la famille des IMAO (inhibiteurs de la monoamine-oxydase) comme le sulfate de phénelzine et le moclobémide, ou un antibiotique qui est un IMAO (p. ex. linézolide).
- Vous allez recevoir, ou avez reçu récemment du bleu de méthylène (un colorant injecté dans une veine pendant une intervention chirurgicale, des radiographies ou d'autres examens d'imagerie).

- Vous prenez actuellement ou avez récemment pris d'autres médicaments utilisés pour traiter des problèmes de santé mentale tels que la thioridazine, la mésoridazine et le pimozide.
- Vous prenez actuellement ou avez récemment pris des antihistaminiques utilisés pour traiter les allergies comme la terféndine et l'astémizole.
- Vous prenez actuellement ou avez récemment pris du cisapride, un médicament utilisé pour traiter les problèmes gastriques.
- Vous prenez actuellement ou avez récemment pris de la tizanidine, un myorelaxant utilisé pour traiter les lésions de la moelle épinière et la sclérose en plaques (SP).
- Vous prenez du rameltéon, un somnifère non offert au Canada.

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

- vous avez une maladie du cœur, du foie ou du rein;
- vous avez déjà eu des crises convulsives;
- vous avez des antécédents personnels ou familiaux de trouble maniaque/hypomaniaque ou bipolaire;
- vous avez une glycémie élevée ou faible, ou vous êtes atteint de diabète sucré;
- vous êtes atteint d'un trouble hémorragique, vous êtes prédisposé aux ecchymoses ou vous avez une faible concentration de plaquettes dans votre sang;
- votre concentration sanguine de sodium est faible;
- vous avez récemment subi une fracture, vous présentez une ostéoporose ou des facteurs de risque d'ostéoporose;
- vous allaitez. APO-FLUVOXAMINE passe dans le lait maternel;
- vous avez des antécédents d'alcoolisme ou de toxicomanie.

Autres mises en garde à connaître :

Changements sur le plan des sentiments et des comportements :

Il est important que vous et votre professionnel de la santé ayez une bonne communication à propos de ce que vous ressentez. Il serait également utile que vous discutiez de vos sentiments et de votre traitement avec un ami ou un proche qui sera en mesure de vous dire si votre état s'aggrave.

Il peut arriver que les patients qui amorcent un traitement par un médicament comme APO-FLUVOXAMINE ou dont la dose est ajustée se sentent moins bien. Vous pouvez vous sentir plus anxieux, agité, hostile ou impulsif, ou avoir des pensées suicidaires, d'automutilation ou un comportement agressif à l'égard des autres. Ces changements émotionnels peuvent se produire chez les patients qui prennent des médicaments comme APO-FLUVOXAMINE, peu importe la maladie dont ils souffrent ou l'âge qu'ils ont, mais cela peut être plus fréquent chez les patients âgés de 18 à 24 ans. Si cela se produit, avisez immédiatement votre professionnel de la santé. Ne décidez pas par vous-même d'arrêter de prendre APO-FLUVOXAMINE.

Effets sur la grossesse et le nouveau-né :

APO-FLUVOXAMINE ne doit pas être utilisé pendant la grossesse à moins que son bienfait l'emporte sur le risque.

Si vous prenez déjà APO-FLUVOXAMINE et venez juste de découvrir que vous êtes enceinte, vous devez parler à votre professionnel de la santé immédiatement. Si vous planifiez une grossesse, vous devez aussi le dire à votre professionnel de la santé. Il est très important que vous n'arrêtiez PAS de prendre APO-FLUVOXAMINE sans d'abord en parler à votre professionnel de la santé.

Si vous prenez APO-FLUVOXAMINE vers la fin de votre grossesse, vous courez un risque plus élevé de saignements vaginaux abondants peu après la naissance.

Certains nouveau-nés de mères qui prenaient des ISRS (inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine) ou d'autres antidépresseurs plus récents, tels que APO-FLUVOXAMINE, durant la grossesse, ont présenté à la naissance des complications ayant nécessité une hospitalisation prolongée, une assistance respiratoire et une alimentation par sonde. Dans la plupart des cas, le médicament avait été pris durant le troisième trimestre de la grossesse. Les symptômes signalés incluent les suivants : difficultés d'alimentation et/ou de respiration, vomissements, crises (ou convulsions), changements de température corporelle, rigidité musculaire ou relâchement musculaire, nervosité, peau bleutée, irritabilité, léthargie, somnolence, difficulté à dormir et pleurs constants. Ces symptômes ont généralement commencé au cours des 24 premières heures suivant la naissance du bébé. Si votre bébé présente l'un de ces symptômes, parlez-en immédiatement à votre professionnel de la santé.

Effets sur la fertilité et la fonction sexuelle :

La fertilité de certains hommes et femmes peut être réduite lorsqu'ils prennent APO-FLUVOXAMINE. Chez les hommes, des médicaments comme APO-FLUVOXAMINE peuvent avoir un effet sur le sperme. Si vous essayez de concevoir un enfant pendant que vous prenez APO-FLUVOXAMINE, parlez-en à votre professionnel de la santé.

APO-FLUVOXAMINE peut également causer des symptômes de dysfonction sexuelle. Ces symptômes ont été signalés même après la fin du traitement par APO-FLUVOXAMINE. Si cela se produit, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Réactions cutanées graves :

La prise d' APO-FLUVOXAMINE peut causer des réactions cutanées graves. Cela comprend le syndrome de Stevens-Johnson et la nécrolyse épidermique toxique. Le risque est plus élevé lorsque vous commencez à prendre APO-FLUVOXAMINE. **Cessez de prendre APO-FLUVOXAMINE et obtenez immédiatement une aide médicale si vous présentez les symptômes suivants :**

- éruption cutanée grave;
- rougeur de la peau;
- cloques sur les lèvres, les yeux ou la bouche;
- desquamation;
- fièvre;
- frissons;
- maux de tête;
- toux;
- douleurs corporelles

Fractures osseuses et ostéoporose :

Le fait de prendre APO-FLUVOXAMINE pourrait accroître votre risque de fracture si vous êtes âgé, si vous souffrez d'ostéoporose ou que vous avez d'autres facteurs de risque de fracture importants. Vous

devriez faire preuve d'une grande prudence afin d'éviter les chutes, particulièrement si vous êtes étourdi ou si vous présentez une hypotension.

Glaucome à angle fermé :

APO-FLUVOXAMINE peut causer une crise aiguë de glaucome. Un examen de la vue avant que vous preniez APO-FLUVOXAMINE pourrait aider à déterminer si vous présentez un risque de glaucome à angle fermé. **Obtenez immédiatement une aide médicale si vous présentez les symptômes suivants pendant le traitement par APO-FLUVOXAMINE :**

- douleur oculaire;
- changements de la vision;
- enflure ou rougeur à l'intérieur ou autour des yeux.

Symptômes liés à l'arrêt du traitement :

Ne cessez **pas** de prendre APO-FLUVOXAMINE et ne modifiez pas la dose sans en parler avec votre professionnel de la santé. Des symptômes tels que les suivants peuvent survenir soudainement après l'arrêt du traitement par APO-FLUVOXAMINE ou la diminution de la dose : étourdissements, rêves anormaux, sensations cutanées inhabituelles (sensation de brûlure, de piquûre, de picotements), troubles du sommeil (y compris insomnie et rêves intenses), confusion, fatigue, agitation, irritabilité, anxiété, instabilité émotionnelle, difficulté à se concentrer, maux de tête, tremblements, nausées, vomissements, diarrhée, transpiration, palpitations (rythme cardiaque plus rapide) et autres. De tels symptômes peuvent aussi se présenter si vous sautez une dose. Si des symptômes comme ceux énumérés ou d'autres surviennent, faites-en part à votre professionnel de la santé immédiatement.

Conduite automobile et utilisation de machines :

APO-FLUVOXAMINE peut vous donner envie de dormir. Vous ne devez pas conduire ni faire fonctionner de machines jusqu'à ce que vous sachiez comment vous réagissez à APO-FLUVOXAMINE.

Analyses de sang :

APO-FLUVOXAMINE peut causer des résultats anormaux aux analyses sanguines, y compris des taux élevés de prolactine dans le sang. Votre professionnel de la santé déterminera le meilleur moment pour effectuer les analyses de sang et interprétera les résultats.

Vous devez informer votre professionnel de la santé de tous les produits de santé que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits de médecine douce.

Interactions médicamenteuses graves

Ne prenez pas APO-FLUVOXAMINE si vous prenez ou avez récemment pris (au cours des 14 derniers jours) l'un des médicaments suivants, car vous pourriez avoir des effets secondaires graves :

- des antidépresseurs de la famille des IMAO (inhibiteurs de la monoamine-oxydase) (p. ex. sulfate de phénelzine et moclobémide) ou IMAO antibiotique (p. ex. linézolide);
- le bleu de méthylène, un colorant injecté dans une veine pendant une intervention chirurgicale, des radiographies ou d'autres examens d'imagerie;
- d'autres médicaments prescrits pour des problèmes de santé mentale, tels que thioridazine, mésoridazine, pimozide;

- des antihistaminiques, utilisés pour traiter les allergies, tels que terfénadine et astémizole;
- le cisapride, un médicament utilisé pour traiter les problèmes d'estomac;
- la tizanidine, un myorelaxant utilisé pour traiter les lésions de la moelle épinière et la sclérose en plaques (SP);
- le rameltéon, un somnifère non offert au Canada.

Les produits et médicaments suivants peuvent interagir avec APO-FLUVOXAMINE :

- d'autres antidépresseurs, comme les ISRS, les IRSN et certains tricycliques (p. ex. bupropion, fluoxétine, paroxétine, clomipramine, imipramine, amitriptyline);
- d'autres médicaments qui agissent sur la sérotonine comme les opioïdes, utilisés pour traiter la douleur (p. ex. tramadol, buprénorphine, tapentadol, mépéridine, méthadone, pentazocine, fentanyl [également utilisé en anesthésie]) ou comme traitement de substitution chez les adultes présentant un trouble problématique lié à l'utilisation d'opioïdes (p. ex. buprénorphine/naloxone), tryptophane et triptans (utilisé pour traiter les migraines);
- des médicaments utilisés pour traiter la schizophrénie, comme la clozapine, l'olanzapine et la quétiapine;
- des médicaments contre le trouble bipolaire (p. ex. lithium);
- des médicaments utilisés pour traiter l'épilepsie, comme la phénytoïne, la carbamazépine, le valproate et l'acide valproïque;
- des médicaments susceptibles de modifier la coagulation du sang et de favoriser les saignements, tels des anticoagulants oraux (p. ex. clopidogrel, warfarine et dabigatran), l'acide acétylsalicylique (p. ex. aspirine) et d'autres anti-inflammatoires non stéroïdiens (p. ex. ibuprofène);
- le propranolol ou d'autres médicaments utilisés pour traiter l'hypertension artérielle;
- des médicaments utilisés pour traiter les battements cardiaques irréguliers, comme la quinidine et la mexilétine;
- des médicaments utilisés pour traiter le diabète;
- des médicaments utilisés pour traiter certains problèmes respiratoires, comme la maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC) ou l'asthme (p. ex. théophylline);
- des médicaments contre la toux, comme le dextrométhorphan;
- des médicaments utilisés pour traiter les problèmes gastriques, comme le lansoprazole et l'oméprazole;
- des sédatifs, comme les benzodiazépines (p. ex. triazolam, midazolam, alprazolam, diazépam);
- le cinacalcet, utilisé pour traiter les problèmes de 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 agent 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, un produit à base de plantes médicinales utilisé pour traiter la dépression;
- l'alcool. Ne consommez pas d'alcool pendant que vous prenez APO-FLUVOXAMINE;
- la caféine. APO-FLUVOXAMINE peut augmenter les effets secondaires de la caféine (tremblements, palpitations, nausées, agitation, insomnie).

COMMENT PRENDRE APO-FLUVOXAMINE :

- Avalez les comprimés APO-FLUVOXAMINE entiers avec de l'eau, sans les mâcher.
- Prenez APO-FLUVOXAMINE exactement comme votre professionnel de la santé vous l'a indiqué. Votre professionnel de la santé peut modifier graduellement votre dose pendant le traitement pour trouver la dose qui vous convient.
- Comme c'est le cas avec tous les antidépresseurs, l'amélioration avec APO-FLUVOXAMINE est graduelle. Vous devez continuer à prendre votre médicament même si vous ne sentez pas d'amélioration, car il faut parfois un certain nombre de semaines avant qu'il fasse effet. Vous devez continuer de prendre APO-FLUVOXAMINE tant que votre professionnel de la santé vous le demande.
- N'augmentez et ne diminuez jamais la dose sans avoir consulté votre professionnel de la santé.
- Ne cessez pas soudainement de prendre APO-FLUVOXAMINE sans en parler à votre professionnel de la santé. L'arrêt soudain d' APO-FLUVOXAMINE ou la modification de la dose peuvent causer des effets secondaires désagréables (voir **Autres mises en garde à connaître**).

Dose habituelle

- Dépression : 100 à 200 mg par jour.
- Trouble obsessionnel-compulsif : 100 à 300 mg par jour.
- APO-FLUVOXAMINE est habituellement pris une fois par jour au coucher. Cependant, les doses supérieures à 150 mg par jour peuvent être divisées de manière à ce qu'un maximum de 150 mg soit pris au coucher.

Surdose

Si vous pensez avoir pris une dose trop élevée d' APO-FLUVOXAMINE (ou que la personne dont vous prenez soin a pris une dose trop élevée), communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée

Si vous oubliez de prendre une dose, ne doublez pas la dose suivante. Prenez simplement la dose suivante comme on vous l'a prescrit et évitez que cela ne se reproduise.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à APO-FLUVOXAMINE?

Voici certains des effets secondaires possibles que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez APO-FLUVOXAMINE. Si vous présentez des effets secondaires qui ne sont pas mentionnés dans ce document, veuillez en faire part à votre professionnel de la santé.

Parmi les effets secondaires possibles, notons les suivants :

- nausées (parfois avec vomissements);
- constipation;
- diarrhée;
- perte d'appétit;
- malaises gastriques;
- troubles du sommeil;
- sécheresse de la bouche;
- tremblements (incontrôlés);

- étourdissements;
- maux de tête;
- anxiété;
- nervosité;
- transpiration excessive;
- troubles sexuels;
- problèmes pour uriner.

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme/effet	Parlez à votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Cas graves seulement	Tous les cas	
FRÉQUENT			
Mouvements incontrôlables du corps ou du visage		✓	
PEU FRÉQUENT			
Réactions allergiques : éruptions cutanées rouges et bosselées, urticaire, enflure, difficulté à respirer			✓
Akathisie : agitation et incapacité à rester assis ou debout		✓	
Hallucinations : perceptions visuelles ou auditives imaginaires		✓	
FRÉQUENCE INCONNUE			
Faible concentration de plaquettes dans le sang : bleus ou saignements inhabituels de la peau ou d'autres régions		✓	
Syndrome de Stevens-Johnson/nécrolyse épidermique toxique (réactions cutanées graves) : éruption cutanée, rougeurs, cloques sur les lèvres, les yeux ou la bouche, desquamation, avec fièvre, frissons, maux de tête, toux, courbatures.			✓
RARE			
Faible taux de sodium dans le sang : fatigue,			

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme/effet	Parlez à votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Cas graves seulement	Tous les cas	
faiblesse, confusion avec muscles douloureux, raides ou non coordonnés		✓	
Saignements gastro-intestinaux : vomissement de sang ou sang dans les selles			✓
Convulsions : perte de connaissance avec tremblements incontrôlables			✓
Problème de foie : nausées, vomissements, perte d'appétit avec démangeaisons, jaunisse, couleur jaune des yeux, urine foncée			✓
Toxicité sérotoninergique/ syndrome malin des neuroleptiques : une combinaison de la plupart ou de tous les symptômes suivants : confusion, agitation, transpiration, tremblements, frissons, nausées, diarrhée, vomissements, hallucinations, secousses musculaires soudaines, battements cardiaques rapides, modifications de la tension artérielle			✓
Glaucome : douleur oculaire, changement dans la vision, enflure ou rougeur à l'intérieur ou autour des yeux			✓
Changements dans les sentiments ou le comportement : colère, anxiété, agitation, hostilité		✓	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme/effet	Parlez à votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Cas graves seulement	Tous les cas	
Pensées de mort ou de suicide			✓
Glycémie élevée : mictions fréquentes, soif et faim		✓	
Faible glycémie : étourdissements, manque d'énergie, somnolence		✓	
Inflammation du pancréas : douleur abdominale persistante qui s'aggrave en position couchée, nausées, vomissements		✓	

Si vous présentez un symptôme ou un effet secondaire inconfortable qui n'est pas mentionné ici ou qui s'aggrave au point de perturber vos activités quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer à Santé Canada les effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation de produits de santé :

- en visitant la page Web sur la déclaration des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada.html>) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou
- en téléphonant sans frais au 1-866-234-2345.

REMARQUE : Communiquez avec votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur la prise en charge des effets secondaires. Le programme Canada Vigilance ne fournit pas d'avis médical.

Conservation :

Conservez le produit dans un endroit sec, dans des récipients bien fermés, à température ambiante (entre 15 °C et 30 °C) et à l'abri de la lumière.

Gardez APO-FLUVOXAMINE hors de la portée et de la vue des enfants. Si votre médecin vous dit de cesser de prendre APO-FLUVOXAMINE, veuillez rapporter les comprimés restants à votre pharmacien.

Si vous souhaitez obtenir de plus amples renseignements sur APO-FLUVOXAMINE :

- Parlez à votre professionnel de la santé

- Lisez la monographie de produit intégrale, rédigée à l'intention des professionnels de la santé. Celle-ci renferme également les renseignements sur le médicament destinés aux patients. Vous pouvez l'obtenir sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>). Vous pouvez obtenir les renseignements sur le médicament destinés aux patients en consultant le site Web du fabricant (<http://www.apotex.ca/produits>) ou en téléphonant au 1-800-667-4708.

Le présent dépliant a été préparé par Apotex Inc., Toronto (Ontario) M9L 1T9.

Dernière révision : 21 SEP 2022