

## **MONOGRAPHIE DE PRODUIT**

**Pr LUVOX<sup>MD</sup>**

**(maléate de fluvoxamine)**

**comprimés rainurés pelliculés à 50 mg et 100 mg**

**Antidépresseur  
Agent anti-obsessionnel**

**Laboratoires Abbott, Limitée  
8401, route Transcanadienne  
Saint Laurent (QC) Canada H4S 1Z1**

**DATE DE PRÉPARATION :  
Le 13 novembre 1996**

**DATE DE LA DERNIÈRE  
RÉVISION :  
Le 1<sup>er</sup> janvier 2011**

**DATE DE RÉVISION : Le  
20 septembre 2011**

**N<sup>o</sup> de contrôle de la présentation : 143274**

<sup>MD</sup> Marque déposée de Abbott Healthcare Products B.V. utilisée sous licence par Les Laboratoires Abbott, Limitée,

Saint-Laurent (QC) H4S 1Z1

## MONOGRAPHIE DE PRODUIT

<sup>Pr</sup>LUVOX<sup>MD</sup>

(maléate de fluvoxamine)

comprimés rainurés pelliculés à 50 mg et 100 mg

**Antidépresseur**

**Agent anti-obsessionnel**

### MODE D'ACTION

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

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

### PHARMACOCINÉTIQUE

Le maléate de fluvoxamine est bien absorbé après une administration par voie orale à des volontaires en santé. Après une dose orale unique de 100 mg, les concentrations plasmatiques ont atteint un pic de 31 à 87 ng/mL entre 1,5 et 8 heures après la prise du médicament. Les pics de concentrations plasmatiques et les ASC (0 à 72 heures) sont directement proportionnels à la dose après une dose orale de 25, 50 ou 100 mg.

Après des doses uniques, la demi-vie plasmatique moyenne est de 15 heures, et elle se prolonge légèrement (17 à 22 heures) au cours d'un traitement à doses répétées. On atteint habituellement des concentrations plasmatiques d'état d'équilibre en 10 à 14

jours. Le profil pharmacocinétique chez les personnes âgées est semblable à celui que l'on voit chez des patients plus jeunes.

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

## MÉTABOLISME ET ÉLIMINATION

Le maléate de fluvoxamine subit une transformation hépatique considérable, surtout par déméthylation oxydative, en au moins neuf métabolites, qui sont excrétés par le rein. Quatre-vingt-quatorze pour cent d'une dose radioactive orale est récupérée dans l'urine en 48 heures. Les deux principaux métabolites ont présenté une activité pharmacologique négligeable. La liaison *in vitro* du maléate de fluvoxamine aux protéines plasmatiques humaines est d'environ 77 % à des concentrations médicamenteuses allant jusqu'à 4000 ng/mL.

## INDICATIONS

### DÉPRESSION

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

On n'a pas systématiquement évalué l'efficacité du maléate de fluvoxamine en traitement prolongé (soit pendant plus de 5 ou 6 semaines) dans le cadre d'études

contrôlées. Le médecin qui choisit d'utiliser le maléate de fluvoxamine pour des périodes prolongées devrait donc réévaluer périodiquement l'utilité du médicament à long terme pour chaque patient traité.

#### TROUBLE OBSESSIONNEL COMPULSIF

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

On a étudié l'efficacité de LUVOX (maléate de fluvoxamine) au cours d'études cliniques à double insu contrôlées par placebo chez des patients atteints de trouble obsessionnel compulsif en clinique externe. On n'a pas fait l'évaluation systématique de l'utilité de LUVOX (maléate de fluvoxamine) en emploi prolongé (pour plus de 10 semaines) au cours d'études contrôlées. Le médecin qui choisit d'utiliser LUVOX (maléate de fluvoxamine) pour des périodes prolongées devrait donc réévaluer périodiquement l'utilité du médicament à long terme pour chaque patient traité.

#### **CONTRE-INDICATIONS**

LUVOX (maléate de fluvoxamine) est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité connue au maléate de fluvoxamine ou à l'un des excipients du produit.

On ne doit pas administrer le maléate de fluvoxamine en même temps que la tizanidine ou des inhibiteurs de la monoamine-oxydase (IMAO), y compris le linézolide, un antibiotique qui est un IMAO réversible non sélectif. On doit attendre au moins deux semaines après l'arrêt d'un traitement par IMAO avant d'entreprendre un traitement avec le maléate de fluvoxamine. On doit attendre deux semaines après l'arrêt d'un traitement avec LUVOX (maléate de fluvoxamine) avant d'amorcer un traitement par

IMAO.

L'administration de thioridazine, de mésoridazine, de terféndine, d'astémizole, de pimozide ou de cisapride en concomitance avec LUVOX (maléate de fluvoxamine) est contre-indiquée (voir **MISES EN GARDE** et **PRÉCAUTIONS**).

## **MISES EN GARDE**

### **LIEN POTENTIEL AVEC LA SURVENUE DE CHANGEMENTS COMPORTEMENTAUX ET ÉMOTIFS, Y COMPRIS DES ACTES QUI PEUVENT NUIRE À SOI-MÊME.**

#### **Pédiatrie : Données d'essais cliniques contrôlés contre placebo**

- Selon de récentes analyses de bases de données issues d'essais cliniques contrôlés contre placebo portant sur l'innocuité des ISRS et d'autres antidépresseurs plus récents, l'utilisation de ces médicaments chez des patients de moins de 18 ans pourrait être associée à des changements comportementaux et émotionnels, dont un risque accru d'idéation et de comportement suicidaires par comparaison au placebo.
- Les infimes dénominateurs communs notés dans la base de données de ces essais cliniques autant que la variabilité observée dans les taux inhérents au placebo ne permettent pas de tirer des conclusions fiables en ce qui concerne les profils d'innocuité parmi ces médicaments.

#### **Adultes et enfants : Données supplémentaires**

- On a fait état dans certains essais cliniques et rapports de pharmacovigilance postcommercialisation au sujet des ISRS et d'autres antidépresseurs plus récents, tant chez des sujets pédiatriques qu'adultes, d'événements indésirables graves de type agitationnel associés à des actes qui peuvent être nuisibles à soi-même ou à l'égard d'autrui. Ces événements de type agitationnel comprenaient les suivants : acathisie, agitation, désinhibition, labilité émotionnelle, hostilité, comportement agressif, dépersonnalisation. Dans certains cas, ces événements se sont produits dans un délai de quelques semaines après le début du traitement.

Une surveillance clinique rigoureuse en cas d'idéations suicidaires ou d'autres indicateurs de comportement potentiellement suicidaire est conseillée chez les patients de tous les groupes d'âge. Cela comprend la surveillance des

**changements émotifs et comportementaux de type agitationnel.**

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

**Une récente méta-analyse pour le compte de la FDA des essais cliniques contrôlés contre placebo ayant porté sur les antidépresseurs administrés à des patients adultes souffrant de troubles psychiatriques a fait ressortir un risque accru de comportement suicidaire parmi les patients de moins de 25 ans sous antidépresseurs comparativement à un placebo.**

### **Symptômes liés à l'arrêt du traitement**

**Les patients sous LUVOX (maléate de fluvoxamine) ne devraient PAS interrompre brusquement leur traitement en raison du risque de symptômes associés à l'arrêt de la médication. Lorsqu'on prend la décision médicale d'interrompre le traitement par un ISRS ou un autre antidépresseur plus récent, il est recommandé de réduire graduellement les doses plutôt que de cesser brusquement le traitement.**

### **Risque d'interactions avec la thioridazine et la mésoridazine**

L'effet de la fluvoxamine (25 mg deux fois par jour pendant une semaine) sur les concentrations de thioridazine à l'état d'équilibre a été évalué chez 10 hommes hospitalisés pour cause de schizophrénie. Les concentrations de thioridazine et de ses deux métabolites actifs, la mésoridazine et la sulforidazine, ont triplé suivant l'administration simultanée de fluvoxamine.

L'administration de thioridazine et de mésoridazine donne lieu à un allongement proportionnel à la dose de l'espace QTc, associé à l'arythmie ventriculaire de grave intensité, telle l'arythmie du type torsades de pointe, et à la mort subite. Il se peut que cette expérience puisse sous-estimer la gravité des risques qui sont susceptibles de se produire suivant l'administration de doses plus élevées de thioridazine. De plus, il est possible que l'effet de la fluvoxamine, administrée à raison de doses plus élevées, soit encore plus marqué. Par conséquent, il ne faut pas administrer LUVOX (maléate de

fluvoxamine) en concomitance avec la thioridazine ou la mésoridazine (voir **CONTRE-INDICATIONS** et **PRÉCAUTIONS**).

**Risque d'interaction avec la terfénadine, l'astémizole et le cisapride :**

La terfénadine, l'astémizole et le cisapride sont métabolisés par le CYP3A. Le maléate de fluvoxamine étant un inhibiteur connu du CYP3A4, il peut, théoriquement, entrer en interaction avec la terfénadine, l'astémizole et le cisapride. Par conséquent, il est recommandé de ne pas utiliser le maléate de fluvoxamine en même temps que la terfénadine, l'astémizole ou le cisapride (voir **CONTRE-INDICATIONS** et **PRÉCAUTIONS – Interactions médicamenteuses**). .

**Risque d'interactions avec les médicaments dont l'index thérapeutique est étroit :**

Il peut y avoir un risque d'interactions entre le maléate de fluvoxamine et les médicaments métabolisés par le CYP3A4 dont l'index thérapeutique est étroit (p. ex., la carbamazépine, la méthadone et la cyclosporine). Les patients à qui l'on administre de telles associations doivent être l'objet d'une surveillance étroite et, au besoin, il est conseillé d'ajuster la posologie de ces médicaments (voir **PRÉCAUTIONS – Interactions médicamenteuses**).

## **PRÉCAUTIONS**

### **SYMPTÔMES LIÉS À L'ARRÊT DU TRAITEMENT**

Lorsqu'on interrompt le traitement, une surveillance des patients s'impose au cas où il se produirait des symptômes susceptibles d'être liés à l'arrêt du médicament [p. ex., étourdissements, rêves anormaux, troubles sensoriels (y compris paresthésie et sensations de choc électrique), agitation, anxiété, fatigue, confusion, céphalées, tremblements, nausées, vomissements et transpiration, ou d'autres symptômes qui pourraient être significatifs sur le plan clinique (voir **EFFETS INDÉSIRABLES**). On recommande de réduire graduellement la posologie sur une période de plusieurs semaines, si possible, plutôt que de cesser brusquement le traitement. Si des symptômes intolérables surviennent après une diminution de la dose ou à l'arrêt du traitement, il faut alors ajuster la posologie en fonction de la réponse clinique du patient.

(Voir **EFFETS INDÉSIRABLES** et **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**.) Si la mère utilise le maléate de fluvoxamine jusqu'à la naissance ou jusqu'à peu de temps avant la naissance, le nouveau-né pourrait éprouver des symptômes de sevrage (voir aussi **PRÉCAUTIONS**, Grossesse et allaitement).

#### SUICIDE/IDÉES SUICIDAIRES OU AGGRAVATION CLINIQUE

Le risque de suicide inhérent à la dépression peut subsister jusqu'à ce qu'une rémission importante soit obtenue. Les patients atteints de dépression peuvent connaître une aggravation de leurs symptômes dépressifs et/ou l'apparition d'idées et de comportements suicidaires, qu'ils prennent ou non des antidépresseurs. Il faut donc surveiller étroitement les patients à haut risque pendant toute la durée du traitement et la nécessité d'une hospitalisation peut être à envisager.. Les médecins doivent encourager leurs patients à signaler sans tarder toute pensée ou tout sentiment qui les bouleversent qu'ils soient nouveaux ou qu'il y ait aggravation de ceux-ci. Afin d'atténuer le risque de surdosage, les ordonnances de LUVOX (maléate de fluvoxamine) devraient stipuler la plus petite quantité du médicament qui puisse assurer une bonne prise en charge de l'état du patient.

Les troubles obsessionnels compulsifs peuvent également être reliés à un risque accru d'événements liés au suicide.

Les patients qui ont des antécédents d'événements liés au suicide et ceux qui ont idées suicidaires importantes avant le début du traitement sont exposés à un risque accru d'idées suicidaires ou de tentatives de suicide et doivent par conséquent faire l'objet d'une surveillance étroite pendant le traitement. Une étroite supervision des patients, plus particulièrement des patients plus vulnérables, doit accompagner le traitement médicamenteux surtout tôt au début du traitement et suivant les modifications d'ordre posologique. Les patients (et les soignants) doivent être informés du besoin de surveiller toute aggravation clinique de leur état, de leur comportement ou de leurs idées suicidaires, et tout changement insolite dans leur comportement et de consulter immédiatement un médecin si ces symptômes se manifestent.

En raison de la comorbidité bien établie qui existe entre la dépression et d'autres troubles mentaux, les précautions observées lorsqu'on traite les patients atteints de dépression devraient également être pratiquées lorsqu'on traite les patients touchés par d'autres maladies psychiatriques, p. ex., un trouble obsessionnel compulsif (voir **MISES EN GARDE : LIEN POTENTIEL AVEC LA SURVENUE DE CHANGEMENTS COMPORTEMENTAUX ET ÉMOTIFS, Y COMPRIS DES ACTES QUI PEUVENT NUIRE À SOI-MÊME** ).

#### ACATHISIE/ INSTABILITÉ PSYCHOMOTRICE

L'administration de fluvoxamine a été associée à la survenue d'une acathisie, caractérisée par une instabilité subjectivement désagréable ou inquiétante, et d'un besoin de bouger, souvent accompagné d'une impossibilité de s'asseoir ou de rester debout sans bouger. Ce phénomène est plus probable de se produire au cours des premières semaines du traitement. Chez les patients qui développent ces symptômes, l'augmentation de la dose peut être préjudiciable à ces patients et n'est pas recommandée.

#### CONVULSIONS

On a rarement signalé des convulsions par suite de l'administration de LUVOX (maléate de fluvoxamine). La prudence est toutefois de rigueur quand le médicament est administré à des patients ayant des antécédents de convulsions. On devrait éviter d'utiliser le maléate de fluvoxamine chez des patients dont l'épilepsie est instable, tandis que les patients dont l'épilepsie est maîtrisée devraient être surveillés de près. On doit interrompre le traitement par maléate de fluvoxamine s'il se produit des convulsions ou si la fréquence des convulsions augmente. On a également observé des convulsions liées à l'arrêt du traitement (voir également **PRÉCAUTIONS**, Symptômes liés à l'arrêt du traitement; **EFFETS INDÉSIRABLES**, EFFETS INDÉSIRABLES SUIVANT L'ARRÊT DU TRAITEMENT; **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**, ARRÊT DU TRAITEMENT AVEC LUVOX).

## PERTURBATION DE LA MAÎTRISE DE LA GLYCÉMIE

La maîtrise de la glycémie risque d'être perturbée, particulièrement au début du traitement. Entre autre, on a fait état d'événements comme l'hyperglycémie, l'hypoglycémie, le diabète sucré et la diminution de la tolérance au glucose; ces symptômes ont été signalés chez les patients ayant des antécédents de perturbation du contrôle de la glycémie, ainsi que chez des patients sans ces antécédents. Il pourrait être nécessaire d'ajuster la posologie des antidiabétiques.

## ÉLECTROCHOC

On doit éviter l'administration du médicament en concomitance avec un traitement par électrochoc en raison du manque d'expérience dans ce domaine.

## ENZYMES HÉPATIQUES

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

## ASSOCIATION AVEC L'ALCOOL

Le maléate de fluvoxamine peut intensifier les effets de l'alcool et accroître la détérioration psychomotrice.

## SYNDROME LIÉ À LA SÉROTONINE

Dans de rares cas, l'apparition d'un syndrome lié à la sérotonine ou d'événements semblables au syndrome malin des neuroleptiques a été signalée en association avec le traitement par fluvoxamine, plus particulièrement lors de l'administration du médicament en concomitance avec d'autres agents sérotoninergiques et/ou neuroleptiques. Étant donné que ces syndromes peuvent mettre la vie du patient en danger on devrait interrompre l'administration du maléate de fluvoxamine et entreprendre des traitements de soutien s'il survient des complications déterminantes, c.-à-d., des ensembles de symptômes tels qu'hyperthermie, rigidité, myologie, instabilité du système nerveux autonome avec fluctuations rapides des signes vitaux,

modifications de l'état mental, y compris confusion, irritabilité, agitation extrême évoluant au délire et au coma. (Voir aussi **PRÉCAUTIONS**, INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Agents sérotoninergiques)

### HYPONATRÉMIE

À l'instar des autres ISRS, l'hyponatrémie a rarement été signalée et a semblé s'avérer réversible suivant l'arrêt de la fluvoxamine. Certains cas étaient même peut-être dus au syndrome d'antidiurèse inappropriée. La majorité des cas signalés avaient été observés chez des patients d'âge plus avancé.

### TROUBLES COGNITIFS ET MOTEURS

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

### MALADIE CONCOMITANTE

On n'a pas évalué ni utilisé LUVOX (maléate de fluvoxamine) de façon appréciable dans les cas d'antécédents récents d'infarctus du myocarde ou de cardiopathie instable. On a systématiquement exclu les patients ainsi diagnostiqués des études cliniques précédant la mise en marché.

### HÉMORRAGIE

Les ISRS et les inhibiteurs du recaptage de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN), y compris LUVOX (maléate de fluvoxamine), peuvent accroître le risque d'incidents hémorragiques. L'emploi concomitant d'aspirine, d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), de warfarine et d'autres anticoagulants est susceptible d'intensifier ce risque. Des observations de cas et des études épidémiologiques (protocole avec cas témoins et cohortes) ont mis en évidence une association entre l'emploi d'agents qui interfèrent avec le recaptage de la sérotonine et la survenue de saignements gastro-intestinaux.

Des incidents hémorragiques allant des ecchymoses, hématomes, épistaxis et pétéchies à des hémorragies menaçant le pronostic vital ont été signalés en lien avec le traitement par ISRS ou par IRSN.

La prudence est conseillée chez les patients sous traitement par ISRS ou IRSN, plus particulièrement lors de l'usage concomitant de médicaments ayant des effets connus sur la fonction plaquettaire (p. ex., les antipsychotiques atypiques et les phénothiazines, la plupart des antidépresseurs tricycliques, les anticoagulants, les inhibiteurs de l'agrégation plaquettaire, l'acide acétylsalicylique et les AINS) de même que chez les patients ayant des antécédents de troubles hémorragiques.

#### GROSSESSE ET ALLAITEMENT

On n'a pas encore établi l'innocuité du maléate de fluvoxamine pendant la grossesse et l'allaitement. Le maléate de fluvoxamine, à l'instar des autres antidépresseurs, est excrété en infimes quantités dans le lait maternel. On ne doit donc pas l'administrer aux femmes en âge de procréer ou aux femmes qui allaitent sauf si, de l'avis du médecin traitant, les résultats escomptés pour la patiente surpassent les dangers éventuels pour l'enfant ou le fœtus.

#### **Complications secondaires à l'exposition à des ISRS à la fin du troisième trimestre :**

Des rapports de pharmacovigilance postcommercialisation indiquent que chez certains nouveau-nés exposés à LUVOX (maléate de fluvoxamine), aux ISRS (inhibiteurs spécifiques du recaptage de la sérotonine) ou à d'autres antidépresseurs plus récents vers la fin du troisième trimestre, il est apparu des complications qui ont nécessité une hospitalisation prolongée, une assistance respiratoire et une alimentation par sonde. Ces complications peuvent apparaître immédiatement après l'accouchement. Parmi les constatations cliniques, on a signalé détresse respiratoire, cyanose, apnée, convulsions, température instable, troubles de l'alimentation, vomissements, hypoglycémie, hypotonie, hypertonie, surréflexivité, tremblements, énervement, irritabilité et pleurs ininterrompus. Ces caractéristiques correspondent soit à un effet toxique direct des

ISRS et d'autres antidépresseurs plus récents ou éventuellement à un syndrome d'arrêt du traitement. Veuillez noter que, dans certains cas, les signes cliniques sont conformes au syndrome lié à la sérotonine (voir **PRÉCAUTIONS – SYNDROME LIÉ À LA SÉROTONINE**). Lorsqu'il traite une femme enceinte avec LUVOX (maléate de fluvoxamine), le médecin devrait évaluer minutieusement les risques et les avantages potentiels du traitement (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

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

Selon une étude épidémiologique cas-témoin réalisée chez des nourrissons souffrant d'hypertension artérielle pulmonaire persistante (n = 377) et chez des nourrissons témoins appariés (n = 836), l'hypertension artérielle pulmonaire persistante a été six fois plus courante chez les enfants dont la mère avait pris un ISRS après la 20<sup>e</sup> semaine de grossesse que chez les enfants dont la mère n'avait pas pris d'antidépresseur. L'étude était de trop faible envergure pour établir les risques relatifs associés aux divers ISRS. Pour l'heure, ces données sont considérées comme préliminaires. Le risque absolu d'hypertension artérielle pulmonaire persistante dans la population générale est de 1–2 pour 1 000.

### **PÉDIATRIE**

On n'a pas encore établi le profil d'innocuité ni l'efficacité du médicament chez les enfants de moins de 18 ans.

### **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**

L'utilisation de LUVOX (maléate de fluvoxamine) en concomitance avec la tizanidine, un IMAO, le linézolide (un antibiotique qui est un IMAO non sélectif réversible), la thioridazine ou la mésoridazine est contre-indiquée (voir **CONTRE-INDICATIONS** et **MISES EN GARDE**). On a fait état de cas isolés de toxicité cardiaque lors de l'administration de la fluvoxamine en association avec la thioridazine (voir **CONTRE-INDICATIONS** et **MISES EN GARDE**).

## ENZYMES DU CYTOCHROME P450

Le maléate de fluvoxamine est un puissant inhibiteur de l'activité du CYP1A2 et, dans une moindre mesure, du CYP2C et du CYP3A4. L'élimination des médicaments qui sont largement métabolisés par le biais de ces isozymes est plus lente et ils peuvent avoir une plus forte concentration plasmatique lorsqu'ils sont administrés en association avec le maléate de fluvoxamine. Ceci s'applique particulièrement aux médicaments dont l'index thérapeutique est étroit. Une surveillance étroite des patients s'impose et, au besoin, il est conseillé d'ajuster la posologie de ces médicaments.

### CYP1A2

On a signalé une augmentation des niveaux plasmatiques, précédemment à un état d'équilibre, d'antidépresseurs tricycliques (p. ex., clomipramine, imipramine, amitriptyline) et de neuroleptiques (p. ex., clozapine, olanzapine) qui sont métabolisés par le CYP1A2, chez les patients qui prenaient aussi du maléate de fluvoxamine. Par conséquent, le traitement en concomitance avec ces médicaments n'est pas recommandé.

Les patients qui reçoivent une association de maléate de fluvoxamine et de médicaments métabolisés par le CYP1A2 dont l'index thérapeutique est étroit (comme la tacrine, la théophylline, le méthadone, la mexilétine, la clozapine et la warfarine) devraient faire l'objet d'une surveillance étroite et, au besoin, il est recommandé d'ajuster la posologie de ces médicaments.

Pendant l'administration concomitante avec le maléate de fluvoxamine, les concentrations plasmatiques de la warfarine ont augmenté considérablement et les temps de prothrombine étaient prolongés; des études sur les interactions ont révélé une augmentation de 65 % des concentrations plasmatiques de warfarine.

Étant donné que les concentrations plasmatiques du propranolol augmentent lorsqu'il est associé au maléate de fluvoxamine, il pourrait être nécessaire de réduire la dose de propranolol; on a observé une augmentation quintuplée des concentrations

plasmatiques de propranolol lors d'études sur les interactions.

L'adjonction d'une dose unique de 40 mg de tacrine au maléate de fluvoxamine, administré à raison de 100 mg/jour, alors que les concentrations du médicament se trouvaient à l'état d'équilibre dans l'organisme, a donné lieu à des augmentations, cinq et huit fois plus élevées respectivement, de la Cmax et de l'ASC de la tacrine.

Il est possible que les concentrations plasmatiques de caféine augmentent en coadministration avec le maléate de fluvoxamine. Ainsi, les patients qui consomment des boissons qui contiennent de la caféine devraient en consommer moins lorsqu'on administre du maléate de fluvoxamine et que l'on observe des effets indésirables de la caféine (comme des tremblements, des palpitations, de la nausée, de l'agitation et de l'insomnie).

Étant donné que les concentrations plasmatiques de ropinirole peuvent augmenter lorsqu'il est associé au maléate de fluvoxamine, ce qui fait augmenter le risque de surdosage, il pourrait être nécessaire de surveiller le patient et de réduire la posologie de ropinirole pendant le traitement avec le maléate de fluvoxamine et après son interruption.

### CYP2C

Le maléate de fluvoxamine aurait également pour effet d'inhiber les isozymes CYP2C et ainsi, il pourrait entrer en interaction avec les substrats du CYP2C comme le diazépam. La clairance du diazépam et celle de son métabolite actif N-desméthyldiazépam ont été réduites lorsque le maléate de fluvoxamine fut administré concurremment.

Les patients à qui on administre le maléate de fluvoxamine concomitamment avec des médicaments métabolisés par le CYP2C ayant un index thérapeutique étroit (comme la phénytoïne) devraient être étroitement surveillés et, au besoin, on conseille d'ajuster la dose de ces médicaments.

### CYP3A4

Le maléate de fluvoxamine étant aussi un inhibiteur connu de l'isozyme CYP3A4, il peut donc entrer en interaction avec les substrats du CYP3A4 tels le diltiazem et l'alprazolam. Une interaction d'importance clinique peut survenir avec les substrats du CYP3A4 ayant un index thérapeutique étroit, comme le carbamazépine, la méthadone et la cyclosporine. Il faut user de prudence lorsqu'on administre de telles associations et envisager de réduire la dose de l'agent concomitant. On a constaté une augmentation significative du rapport dose/concentration plasmatique de méthadone lors de l'administration concurrente de maléate de fluvoxamine. Lorsqu'on a administré de l'alprazolam en même temps que du maléate de fluvoxamine jusqu'à ce que ceux-ci atteignent l'état d'équilibre, les concentrations plasmatiques et autres paramètres pharmacocinétiques (ASC, C<sub>max</sub>, T<sub>1/2</sub>) notés de l'alprazolam étaient deux fois supérieurs aux données relevées lorsque l'alprazolam était administré seul; sa clairance s'en trouvait réduite d'environ 50 %. Étant donné que la terfénadine, l'astémizole et le cisapride sont métabolisés par l'isozyme CYP3A4, ces agents peuvent, théoriquement, entrer en interaction avec le maléate de fluvoxamine, ce qui pourrait se solder par un risque accru d'allongement du segment QT/torsades de pointes. Par conséquent, il est recommandé de ne pas utiliser le maléate de fluvoxamine en association avec la terfénadine, l'astémizole ou le cisapride (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

### CYP2D6

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

### Métabolisme par oxydation

Les concentrations plasmatiques des benzodiazépines, dont le métabolisme s'effectue

par oxydation (p. ex., triazolam, midazolam, alprazolam et diazépam), sont susceptibles d'augmenter lors de l'administration conjointe de maléate de fluvoxamine. On devrait réduire la posologie de ces benzodiazépines lorsqu'ils sont administrés en concomitance avec le maléate de fluvoxamine.

#### Glucuronidation

Le maléate de fluvoxamine n'influe pas sur les concentrations plasmatiques de la digoxine. Il est peu probable que le maléate de fluvoxamine ait une influence sur la clairance des benzodiazépines métabolisées par glucuronidation (p. ex., le lorazépam, l'oxazépam et le témazépam).

#### Excrétion rénale

Le maléate de fluvoxamine n'influe pas sur les concentrations plasmatiques d'aténolol.

## **Interactions pharmacodynamiques**

### Médicaments agissant sur le SNC

Il est possible qu'il se produise une accentuation des effets sérotoninergiques si l'on administre du maléate de fluvoxamine en association avec d'autres agents (notamment les préparations de triptans, de tramadol, d'ISRS et de millepertuis).

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

On a signalé que le lithium, et peut-être aussi le tryptophane, peuvent accentuer les effets sérotoninergiques du maléate de fluvoxamine; on doit donc faire preuve de prudence si l'on a recourt à de telles associations. Ceci peut, à de rares occasions, entraîner un syndrome sérotoninergique.

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

### Anticoagulants oraux

Chez les patients suivant un traitement d'anticoagulants oraux et de fluvoxamine, le risque d'hémorragie pourrait augmenter, donc il faut surveiller étroitement ces patients.

### Métabolisme du maléate de fluvoxamine

On n'a pas encore déterminé quelle iso-enzyme CYP spécifique intervient dans le métabolisme du maléate de fluvoxamine.

## **EFFETS INDÉSIRABLES**

### **COURAMMENT OBSERVÉS**

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

### **ÉVÉNEMENTS INDÉSIRABLES ENTRAÎNANT L'ABANDON DU TRAITEMENT**

Environ 14 % (14,4%) des 34 587 patients qui ont reçu LUVOX (maléate de fluvoxamine) au cours d'études cliniques ont abandonné le traitement en raison d'un événement indésirable. Les événements les plus fréquents ayant entraîné l'abandon du traitement antidépresseur sont les suivants : nausées et vomissements, insomnie, agitation, céphalées, douleurs abdominales, somnolence, étourdissements, asthénie et anorexie. Les événements les plus fréquents ayant entraîné l'abandon du traitement anti-obsessionnel sont les suivants : insomnie, asthénie et somnolence.

### **INCIDENCE DES ÉVÉNEMENTS INDÉSIRABLES**

Les effets indésirables survenus à raison d'une incidence  $\geq 5\%$  au cours des études cliniques à double insu contrôlées par placebo sur la dépression et le trouble obsessionnel compulsif sont présentés dans le tableau suivant pour chaque indication.

**INCIDENCE DES EXPÉRIENCES INDÉSIRABLES SURVENUS AU COURS DU  
TRAITEMENT (≥ 5 %) LORS DES ÉTUDES CLINIQUES CONTRÔLÉES PAR  
PLACEBO SUR LA DÉPRESSION ET LE TROUBLE OBSESSIONNEL COMPULSIF  
(TOC)\***

<b>Pourcentage des patients signalant les événements</b>				
<b>Système/ Événement indésirable</b>	<b>Dépression</b>		<b>TOC</b>	
	<b>Fluvoxamine (N=222)</b>	<b>Placebo (N=192)</b>	<b>Fluvoxamine (N=160)</b>	<b>Placebo (N=160)</b>
<b>Système nerveux</b>				
Somnolence	26,2	9,0	26,9	9,4
Agitation	15,7	8,9	3,8	0
Insomnie	14,4	10,4	31,3	15,0
Étourdissements	14,8	13,5	9,4	4,4
Tremblement	10,8	4,7	8,1	0,6
Hypokinésie	8,1	3,6	-	-
Hyperkinésie	6,7	8,9	-	-
Dépression	4,0	4,2	6,3	4,4
Nervosité	2,2	1,6	15,6	5,0
Anxiété	2,3	2,1	9,4	6,9
Baisse de libido	-	-	7,5	1,9
Pensées anormales	-	-	6,9	3,8
<b>Appareil digestif</b>				
Nausées	36,5	10,9	28,8	6,9
Sécheresse de la bouche	25,7	23,9	11,9	3,1
Constipation	18,0	6,8	14,4	8,8
Anorexie	14,9	6,3	5,0	3,1
Diarrhée	5,9	6,3	11,9	8,8
Dyspepsie	3,2	0	13,8	9,4
<b>Ensemble de l'organisme</b>				
Céphalée	21,6	18,7	20,0	23,8
Douleur	5,9	3,7	4,4	1,3
Asthénie	4,9	3,2	28,8	9,4
Infection	-	-	11,3	9,4
Douleur abdominale	3,6	3,6	5,6	8,1
Syndrome grippal	-	-	5,0	3,8
<b>Peau</b>				
Transpiration accrue	11,2	12,5	6,9	1,9
<b>Appareil respiratoire</b>				
Pharyngite	-	-	6,3	5,0
Rhinite	1,3	2,6	5,6	1,9
<b>Sens spéciaux</b>				
Accommodation anormale	6,3	6,3	-	-
Altération du goût	3,2	3,1	5,0	0
<b>Appareil génito-urinaire</b>				
Fréquence urinaire	2,2	1,6	5,0	1,3
Éjaculation anormale	1,4	0	17,9+	0

\* L'ajustement posologique au début de l'étude a varié entre les études sur la dépression et sur le TOC.

Dans la dépression, la fluvoxamine a été administrée : Jour 1, 50 mg ; Jour 2, 100 mg ; Jour 3, 150 mg puis ajustée selon la réponse. Dans le TOC, la fluvoxamine a été administrée : Jours 1 à 4, 50 mg ; Jours 5 à 8, 100 mg ; Jours 9 à 14, 150 mg puis ajustée selon la réponse.

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

### Effets indésirables supplémentaires signalés lors d'études cliniques

Au cours des études de pré-commercialisation et de post-commercialisation, on a administré des doses multiples de LUVOX (maléate de fluvoxamine) à environ 34 587 patients. Tous les événements survenus à raison d'une fréquence supérieure à 0,01 % sont listés, peu importe la relation avec le médicament, sauf ceux qui sont trop vagues pour être utiles. Les événements sont de plus classés par systèmes corporels et énumérés en ordre de fréquence décroissante selon les définitions suivantes : fréquents (survenant à 1 occasion ou plus chez au moins 1 patient sur 100), peu fréquents (survenant chez moins de 1 patient sur 100, mais au moins chez 1 patient sur 1000), ou rares (survenant chez moins de 1 patient sur 1000, mais au moins chez 1 patient sur 10 000). Le même patient peut avoir signalé de multiples événements. On doit souligner que même si ces événements sont survenus pendant le traitement avec LUVOX (maléate de fluvoxamine), ce dernier ne les a pas nécessairement causés.

#### SYSTÈME NERVEUX

Fréquents : agitation, anxiété, étourdissements, insomnie, nervosité, somnolence, pensées anormales, tremblements, vertiges.

Peu fréquents : rêves anormaux, démarche anormale, acathisie, amnésie, apathie, ataxie, confusion, dépersonnalisation, dépression, pharmacodépendance, labilité émotionnelle, euphorie, hallucinations, hostilité, hyperkinésie, hypertonie, hypoesthésie, hypokinésie, manque de coordination, salivation accrue, augmentation de la libido, diminution de la libido, réaction maniaque, névrose, paresthésie, dépression psychotique, stupeur, secousses musculaires, vasodilatation.

Rares : akinésie, néoplasie du SNC, stimulation du SNC, coma, convulsions, délire, illusions, dysarthrie, dyskinésie, dystonie, syndrome extrapyramidal, hémiplégie, hyperesthésie, hypotonie, hystérie, myoclonie, neuralgie, neuropathie, paralysie, réaction paranoïde, psychose, baisse de réflexes, réaction schizophrène, syndrome du hurlement, torticolis, trismus.

## APPAREIL DIGESTIF

Fréquents : anorexie, constipation, diarrhée, sécheresse de la bouche, dyspepsie, nausées, vomissements.

Peu fréquents : colite, dysphagie, éructation, ballonnement, gastrite, gastro-entérite, augmentation de l'appétit, soif.

Rares : douleur biliaire, œsophagite, incontinence fécale, carcinome gastro-intestinal, hémorragie gastro-intestinale, gingivite, glossite, hématomèse, hépatite, ictère, anomalies des épreuves de fonction hépatique, anomalies de la fonction hépatique, méléna, ulcération buccale, hémorragie rectale, stomatite, ténésme, décoloration de la langue, œdème de la langue, problèmes dentaires.

## APPAREIL CARDIO-VASCULAIRE

Fréquents : palpitations

Peu fréquents : angine de poitrine, hypertension, hypotension, migraine, hypotension orthostatique, syncope, tachycardie.

Rares : arythmie, bradycardie, accident cérébro-vasculaire, extrasystoles, hémorragie, infarctus du myocarde, pâleur, trouble vasculaire périphérique, choc.

## ENSEMBLE DE L'ORGANISME

Fréquents : douleur abdominale, asthénie, céphalées, malaise.

Peu fréquents : blessure accidentelle, réaction allergique, douleur dorsale, douleur thoracique, frissons, fièvre, syndrome grippal, infection, douleur au cou, douleur, tentative de suicide.

Rares : dilatation abdominale, frissons et fièvre, œdème du visage, halitose, obnubilation, hernie, raideur de la nuque, surdosage, douleur pelvienne.

## PEAU

Fréquent : transpiration accrue.

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

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

## APPAREIL RESPIRATOIRE

Peu fréquents : dyspnée, pharyngite, rhinite.

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

## SENS SPÉCIAUX

Peu fréquents : vision anormale, amblyopie, hyperacousie.

Rares : accommodation anormale, blépharite, conjonctivite, surdité, diplopie, sécheresse des yeux, douleur oculaire, trouble lacrymal, mydriase, parosmie, photophobie, perte du goût.

## SYSTÈME MUSCULO-SQUELETTIQUE

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

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

## APPAREIL GÉNITO-URINAIRE

Peu fréquents : éjaculation anormale, dysurie, impuissance, métrorragie, fréquence urinaire, incontinence urinaire.

Rares : aménorrhée, anorgasmie, douleur aux seins, cystite, dysménorrhée, lactation chez la femme, hématurie, douleur rénale, leucorrhée, ménorragie, nocturie, polyurie, trouble prostatique, rétention urinaire, infection urinaire, miction impérieuse, vaginite.

#### SYSTÈME MÉTABOLIQUE ET NUTRITIONNEL

Fréquents : gain pondéral.

Peu fréquents : œdème périphérique, perte pondérale.

Rares : intolérance à l'alcool, déshydratation, œdème, obésité.

#### SYSTÈMES HÉMATIQUE ET LYMPHATIQUE

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

#### HÉMORRAGIE

Voir « PRÉCAUTIONS ».

#### EFFETS INDÉSIRABLES SUIVANT L'ARRÊT DU TRAITEMENT (OU LA RÉDUCTION DE LA DOSE)

On a signalé des cas de réactions indésirables lors de l'arrêt du traitement avec LUVOX (maléate de fluvoxamine) (particulièrement dans les cas d'arrêt brutal) qui comprenaient, mais sans s'y limiter, les réactions suivantes : étourdissements, rêves anormaux, troubles sensoriels (y compris paresthésie et sensations de choc électrique), agitation, anxiété, fatigue, confusion, céphalées, tremblements, nausées, vomissements et transpiration, ou d'autres symptômes qui pourraient être significatifs sur le plan clinique (voir **PRÉCAUTIONS** et **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

La surveillance des patients est de rigueur en cas de survenue de ces symptômes ou de tout autre symptôme. On recommande de réduire graduellement la posologie sur une période de plusieurs semaines, si possible, plutôt que de cesser brusquement le

traitement. Si des symptômes intolérables surviennent après une diminution de la dose ou à l'arrêt du traitement, il faut alors ajuster la posologie en fonction de la réponse clinique du patient. Ces effets sont généralement spontanément résolutifs. Des symptômes associés à l'arrêt du traitement ont également été signalés avec d'autres inhibiteurs spécifiques du recaptage de la sérotonine. On a décrit des cas isolés de symptômes de sevrage chez le nouveau-né après l'utilisation du maléate de fluvoxamine à la fin de la grossesse (voir **PRÉCAUTIONS** et **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**). Quelques nouveau-nés pourraient avoir de la difficulté à se nourrir et/ou à respirer, et présenter des crises épileptiques, une température instable, de l'hypoglycémie, des tremblements, une anomalie du tonus musculaire, de l'agitation et des pleurs incessants après le troisième trimestre d'exposition à un ISRS et pourraient nécessiter une hospitalisation à long terme.

Des rapports anecdotiques spontanés, recueillis sur le marché mais ne provenant pas d'études cliniques, font état des effets indésirables suivants : galactorrhée, photosensibilité, syndrome de Stevens Johnson, alopecie, dysgueusie, acouphène, instabilité psychomotrice, trouble de la miction (y compris énurésie), syndrome de sevrage (y compris syndrome de sevrage néonatal) et manifestations hémorragiques (p. ex., ecchymoses, purpura et saignements gastro-intestinaux) (voir **MISES EN GARDE** et **PRÉCAUTIONS**). Des cas d'idées et de comportement suicidaires ont été signalés pendant un traitement par fluvoxamine ou peu après l'arrêt du traitement. Rarement, on a fait état de syndrome lié à la sérotonine, d'événements semblables au syndrome malin des neuroleptiques, d'hyponatrémie et de syndrome d'antidiurèse inappropriée (voir **PRÉCAUTIONS**, Syndrome lié à la sérotonine et **PRÉCAUTIONS**, Interactions médicamenteuses, Médicaments agissant sur le SNC).

## SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE

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

### SYMPTÔMES

LUVOX (maléate de fluvoxamine) a reçu son premier avis de conformité à l'échelle mondiale en 1983 et, par conséquent, sa mise en marché remonte à plus de 25 ans. Dans le cadre du programme de pharmacovigilance post-commercialisation de la fluvoxamine, on compte plus de 700 cas d'effets indésirables, de surdose (ou autre terme similairement analogue) recensés dans la base des données portant sur l'innocuité du produit. Dans la majorité des cas, les patients prenaient déjà plusieurs autres agents outre la fluvoxamine. Dans pareils cas, il est difficile de différencier les effets médicamenteux additifs ou les interactions médicamenteuses susceptibles d'affecter l'issue thérapeutique pour le patient. La dose estimée la plus faible de fluvoxamine seule reliée à une issue fatale est d'environ 1 800 mg.

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

### TRAITEMENT

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

## POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

**LUVOX (maléate de fluvoxamine) n'est pas indiqué chez les enfants âgés de moins de 18 ans (voir MISES EN GARDE : LIEN POTENTIEL AVEC LA SURVENUE DE CHANGEMENTS COMPORTEMENTAUX ET ÉMOTIFS, Y COMPRIS DES ACTES QUI PEUVENT NUIRE À SOI-MÊME).**

### DÉPRESSION

Posologie chez l'adulte :

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

### TROUBLE OBSESSIONNEL COMPULSIF

Posologie chez l'adulte :

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

## ARRÊT DU TRAITEMENT AVEC LUVOX

On a fait état de symptômes associés à l'interruption de LUVOX (maléate de fluvoxamine) ou à la réduction de sa posologie. Il convient de surveiller les patients dans le cas où de tels symptômes ou tout autre symptôme se produirait lors d'arrêt du traitement ou suivant la diminution de la posologie (voir **PRÉCAUTIONS** et **EFFETS INDÉSIRABLES**).

On recommande de réduire graduellement la dose sur une période de plusieurs semaines, si possible, plutôt que de cesser brusquement le traitement. Si des symptômes intolérables surviennent après une diminution de la dose ou à l'arrêt du traitement, il faut alors ajuster la posologie en fonction de la réponse clinique du patient. (Voir **PRÉCAUTIONS** et **EFFETS INDÉSIRABLES**.)

## INSUFFISANCE HÉPATIQUE OU RÉNALE

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

## PÉDIATRIE

On n'a pas établi l'innocuité et l'efficacité du maléate de fluvoxamine chez les enfants âgés de moins de 18 ans (voir **MISES EN GARDE : LIEN POTENTIEL AVEC LA SURVENUE DE CHANGEMENTS COMPORTEMENTAUX ET ÉMOTIFS, Y COMPRIS DES ACTES QUI PEUVENT NUIRE À SOI-MÊME** ).

## TRAITEMENT DES FEMMES ENCEINTES PENDANT LE TROISIÈME TRIMESTRE

Des rapports de pharmacovigilance postcommercialisation indiquent que chez certains nouveau-nés exposés à LUVOX (maléate de fluvoxamine), aux ISRS (inhibiteurs spécifiques du recaptage de la sérotonine) ou à d'autres antidépresseurs plus récents vers la fin du troisième trimestre, il est apparu des complications qui ont nécessité une hospitalisation prolongée, une assistance respiratoire et une alimentation par sonde (voir **PRÉCAUTIONS**). Lorsqu'il traite des femmes enceintes avec LUVOX (maléate de fluvoxamine), le médecin devrait évaluer minutieusement les risques et les avantages

potentiels du traitement. Le médecin pourrait envisager de réduire progressivement la dose de LUVOX (maléate de fluvoxamine) pendant le troisième trimestre.

## GÉRIATRIE

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

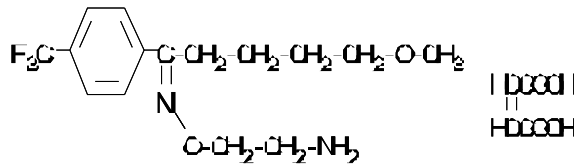
## RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

### SUBSTANCE MÉDICAMENTEUSE

Dénomination commune : maléate de fluvoxamine

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

Formule développée :



Masse moléculaire : 434,4

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

### RECOMMANDATIONS DE CONSERVATION

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

## PRÉSENTATION

Chaque comprimé rond, biconvexe, rainuré, blanc à blanc cassé, pelliculé de 50 mg, portant le chiffre « 291 » des deux côtés de la rainure du comprimé sur une face et rien sur l'autre, contient 50 mg de maléate de fluvoxamine. Ingrédients non médicinaux : silice anhydre colloïdale, amidon de maïs, mannitol, hypromellose, polyéthylèneglycol 6000, amidon prégélatiné, stéarylfumarate de sodium, talc et dioxyde de titane. Offert en plaquettes alvéolées de 30 comprimés.

Chaque comprimé ovale, biconvexe, rainuré, blanc à blanc cassé, pelliculé de 100 mg, portant le chiffre « 313 » des deux côtés de la rainure du comprimé sur une face et rien sur l'autre, contient 100 mg de maléate de fluvoxamine. Ingrédients non médicinaux : silice anhydre colloïdale, amidon de maïs, mannitol, hypromellose, polyéthylèneglycol 6000, amidon prégélatiné, stéarylfumarate de sodium, talc et dioxyde de titane. Offert en plaquettes alvéolées de 30 comprimés.

Le maléate de fluvoxamine est un médicament de l'Annexe F.

## PHARMACOLOGIE

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

## PHARMACOCINÉTIQUE

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

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

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

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

## TOXICOLOGIE

### TOXICITÉ AIGUË

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

Espèce	Sexe	Voie	DL <sub>50</sub> mg/kg	(limites de confiance 95 %)
Souris	M	Orale	1100	(550-2200)
	F	Orale	1330	(737-2410)
	M&F	IV	61	(46-80)
Rat	M	Orale	2000	(1370-2910)
	F	Orale	1470	(862-2500)

	M	IV	43,0	(29,5-62,6)
	F	IV	68,1	(46,4-100,0)
Chien	M&F	Orale	≥464	

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

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

#### TOXICITÉ SUBAIGUË

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

Dans l'une des deux études sur les hamsters, on a comparé les effets de la fluvoxamine, de l'imipramine et de l'amitriptyline sur les lipides sériques et hépatiques. Pendant deux semaines, on leur a administré des doses quotidiennes de 100 et 200 mg/kg de fluvoxamine, et de 25, 50 et 100 mg/kg d'imipramine et d'amitriptyline. La fluvoxamine a entraîné une légère diminution des lipides sériques et une augmentation des lipides hépatiques à 200 mg/kg, alors qu'une dose de 100 mg/kg d'amitriptyline a entraîné une élévation du cholestérol sérique et une chute de la masse relative de la

rate. Parmi les autres effets observés avec les trois composés, on note une augmentation de la masse corporelle moins importante et une diminution de la consommation de nourriture, de même que des modifications histologiques peu importantes (dégénérescence albumineuse) dans le foie. Dans le cas de la fluvoxamine, ces changements ont été observés à des doses de 200 mg/kg.

La seconde étude, au cours de laquelle on a administré à des hamsters des doses de 0, 9, 36, 142 et 432 mg/kg/jour de fluvoxamine par voie orale, a duré 30 jours.

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

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

On a aussi comparé les effets de la fluvoxamine (100, 200 mg/kg), de l'imipramine et de l'amitriptyline (25, 50, 100 mg/kg) sur les lipides sériques dans des groupes de souris ayant reçu pendant deux semaines des doses quotidiennes de chacun des médicaments par voie orale. Les trois médicaments ont entraîné des effets similaires, ceux de l'amitriptyline étant les plus marqués et ceux de la fluvoxamine les plus faibles. Chez les souris traitées avec une dose de 200 mg/kg de fluvoxamine, on a remarqué

une diminution reliée à la dose, tant de l'augmentation de la masse corporelle que de la consommation de nourriture, de même qu'une augmentation de la masse du foie et de la rate. On a noté de légères modifications histologiques dans le foie, les poumons, la rate et les ganglions mésentériques. De plus, on a observé une hypolipidémie liée à la dose et, dans le groupe traité à doses élevées, une augmentation significative des concentrations de lipides hépatiques. On n'a toutefois constaté aucun signe de phospholipidose.

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

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

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

L'examen histopathologique du foie a révélé une hypertrophie des hépatocytes centrolobulaires ainsi qu'une vacuolisation et/ou une distension des hépatocytes dans les groupes à 300 mg/kg et à 600 mg/kg.

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

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

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

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

#### TOXICITÉ À LONG TERME

On a examiné les effets toxicologiques à long terme du maléate de fluvoxamine

administré par voie orale dans sept études chez le hamster, le rat et le chien, pendant des périodes de traitement allant de 13 semaines à 2 ans.

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

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

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

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

du foie des souris des deux sexes du groupe traité à doses élevées et chez les mâles du groupe traité à doses moyennes, de même qu'un accroissement de la masse absolue du foie des souris femelles du groupe traité à doses moyennes.

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

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

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

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

élevées des lipides totaux, des triglycérides et du cholestérol dans les groupes traités à doses moyennes et élevées, de même qu'une augmentation des phospholipides à des doses quotidiennes de 80 mg/kg/jour.

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

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

L'examen histopathologique a révélé la présence de macrophages spumeux dans les ganglions mésentériques, les ganglions latéraux du cou, et les ganglions intestinaux et spléniques. Ces macrophages ont été observés uniquement chez les animaux du

groupe traité à doses élevées (45, 60 ou 80 mg/kg). Les lésions avaient l'apparence de granulomes lipidiques où il y avait eu phagocytose de la matière lipidique; ces lésions étaient plus évidentes dans les plaques de Peyer que les dans autres structures lymphatiques; ces observations suggèrent un effet du médicament sur le métabolisme des graisses.

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

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

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

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

## CANCÉROGÉNÉICITÉ

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

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

## MUTAGÉNÉICITÉ

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

## TÉRATOLOGIE

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

Dans les deux études sur le lapin, on a administré des doses quotidiennes de 0, 5, 10 et 20 mg/kg/jour (première étude) et de 0, 5, 10 et 40 mg/kg (seconde étude) par voie

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

#### ÉTUDES SUR LA REPRODUCTION

Des études sur la reproduction ont révélé une altération de la fertilité chez les rats (à des doses 4 fois plus élevées que la dose maximale recommandée chez l'humain), une augmentation de la mort embryofœtale, une diminution du poids corporel du fœtus et une augmentation de l'incidence d'anomalies oculaires chez le fœtus (rétine repliée) suite à l'administration de doses de fluvoxamine dépassant sensiblement la dose maximale recommandée chez l'humain. Le risque potentiel pour l'humain est inconnu.

On a évalué les effets de la fluvoxamine sur la fertilité et la reproduction en général chez les rats traités à des doses quotidiennes de 0, 5, 20 et 80 mg/kg/jour administrées par voie orale. Les rats mâles ont été traités pendant 9 semaines avant l'accouplement et les femelles pendant 2 semaines avant l'accouplement, pendant la gestation et durant l'élevage des jeunes rats jusqu'à 21 jours après la naissance.

On a observé une augmentation plus faible de la masse corporelle des mâles à toutes les doses, mais il n'y avait aucun effet apparent sur l'augmentation de la masse corporelle des femelles pendant la période plus courte précédant l'accouplement, la gestation ou l'allaitement.

La fluvoxamine n'a eu aucun effet sur l'accouplement, la durée de la gestation ou le taux de grossesse. On a toutefois noté une légère augmentation de la mortalité des jeunes

rats du quatrième au douzième jour d'allaitement dans les groupes traités à doses moyennes et élevées.

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

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

## BIBLIOGRAPHIE

1. Anon. Fluvoxamine (Faverin): Another Antidepressive Drug. *Drug Ther Bull* 1988; 26(3):11-2.
2. Baldessarini RJ. Current Status of Antidepressants: Clinical Pharmacology and Therapy. *J Clin Psychiatry* 1989; 50(4):117-126.
3. Becquemont L., Ragueneau I., Le Bot M., Riche C., Funck-Brentano C., Jaillon P. Pharmacokinetics and Drug Disposition. Influence of the CYP1A2 Inhibitor Fluvoxamine on Tacrine Pharmacokinetics in Humans. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 1997; 61 (6): 619-627.
4. Benfield P, Ward A. Fluvoxamine. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic efficacy in depressed illness. *Drugs* 1986; 32:313-34.
5. Bertschy G., Baumann P., Eap C. B., Baettig D. Probable metabolic interaction between methadone and fluvoxamine in addict patients. *Therapeutic Drug Monitoring* 1994; 16: 42-45.
6. Berwish, NJ, Amsterdam JD. An Overview of Investigational Antidepressants. *Psychosomatics* 1989; 30(1):1-18.
7. Blumhardt C. Advances in the Diagnosis and Management of Depression. *Am Pharm, Part II* 1988; NS28(2):33-7.
8. Brosen K., Skjelbo E., Rasmussen B.B., Poulsen H.E., Loft S. Fluvoxamine is a potent inhibitor of cytochrome P4501A2. *Biochemical Pharmacology* 1993; 45 (6): 1211-1214.
9. Burrows GD, McIntyre IM, Judd FK, Norman TR. Clinical Effects of Serotonin Reuptake Inhibitors in the Treatment of Depressive Illness. *J Clin Psychiatry* 1988; 49(8):18-22.
10. Carillo JA, et al. Pharmacokinetic Interaction of Fluvoxamine and Thioridazine in Schizophrenic Patients. *J Clin Psychopharmacol* 1999;19:494-499.
11. Claassen V. Review of the animal pharmacology and pharmacokinetics of fluvoxamine. *Br J Clin Pharmacol* 1983; 15:349S-55S.
12. Crewe H.K., Lennard M.S., Tucker G.T., Woods F.R., Haddock R.E. The effect of selective serotonin re-uptake inhibitors on cytochrome P4502D6 (CYP2D6) activity in human liver microsomes. *British Journal of Clinical Pharmacology* 1992; 34: 262-265.
13. Dallaire S. Thioridazine (Mellaril) and mesoridazine (Serentil): prolongation of the QTc interval. *Canadian ADR Newsletter*, Jan 2001; Vol. 11, No. 1.
14. Daniel D.G. et al. Coadministration of fluvoxamine increases serum concentrations of haloperidol. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 1994; 14(5): 340-343.
15. Daniel W.A., Syrek M., Haduch A., Wojcikowski J. The influence of selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) on the pharmacokinetics of thioridazine and

16. De Bree H, Van Der Schoot JB, Post LC. Fluvoxamine maleate; Disposition in man. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet* 1983; 8(2):175-9.
17. Dick P, Ferrero E. A double-blind comparative study of the clinical efficacy of fluvoxamine and chlorimipramine. *Br J Clin Pharmacol* 1983; 15:419S-25S.
18. Dillenkoffer RL, et al. Electrocardiographic Evaluation of Mesoridazine (Serentil). *Current Therapeutic Research* 1972;14(2):71-72.
19. Dominguez RA, Goldstein BJ, Jacobson AF, Steinbook RM. A double-blind placebo-controlled study of fluvoxamine and imipramine in depression. *J Clin Psychiatry* 1985; 46:84-7.
20. Ereshefsky L, Riesenman C., Lam Y.W.F. Antidepressant drug interactions and the cytochrome P450 system. The role of cytochrome P450 2D6. *Clinical Pharmacokinetics* 1995; 29, supp.1: 10-19.
21. Fleishaker J.C., Hulst L.K. A pharmacokinetic and pharmacodynamic evaluation of the combined administration of alprazolam and fluvoxamine. *European Journal of Clinical Pharmacology* 1994; 46: 35-39.
22. Fritze J., Unsorg B., Lanczik M. Interaction between carbamazepine and fluvoxamine. *Acta Psychiatr. Scand.* 1991; 84 (6): 583-584.
23. Guelfi JD, Dreyfus JF, Pichot P. Fluvoxamine and imipramine: Results of a long-term controlled trial. *Int Clin Psychopharmacol* 1987; 2:103-9.
24. Guy W, Wilson WH, Ban TA, King DL, Manov G, Fjetland OK. A double-blind clinical trial of fluvoxamine and imipramine in patients with primary depression. *Drug Dev Res* 1984; 4:143-53.
25. Hartigan-Go K, et al. Concentration-related pharmacodynamic effects of thioridazine and its metabolites in humans. *Clin Pharmacol Ther* 1996;60:543-553.
26. Hiemke C. et al. Elevated Levels of Clozapine in Serum After Addition of Fluvoxamine. *J Clin Psychopharmacol* 1994; 14 (4): 279-281.
27. Lapierre YD, Browne M, Horn E, Oyewumi LK, Sarantidis D, Roberts N, Badoe K, Tessier P. Treatment of major affective disorder with fluvoxamine. *J Clin Psychiatry* 1987; 48(2):65-8.
28. Lapierre YD, Oyewumi LK, Coleman B. The efficacy of fluvoxamine as an antidepressant. *Clin Trials J* 1981; 18(5):313-20.
29. Lydiard RB, Laird LK, Morton WA, Steele TE, Kellner C, Laraia MT, Ballenger JC. Fluvoxamine, Imipramine, and Placebo in the Treatment of Depressed Outpatients: Effects on Depression. *Psychopharmacol Bull* 1989; 25(1):68-70.
30. Mallya, G, White, K, Gunderson, C. Is There a Serotonergic Withdrawal Syndrome? *Biol Psychiatry* 1996; 33:851-852.
31. Marrs-Simon PA, et al. Cardiotoxic manifestations of mesoridazine overdose. *Ann Emerg Med* 1988;17(10):1984-90.

32. Martin AJ, Tebbs VM, Ashford JJ. Affective disorders in general practice. Treatment of 6000 patients with fluvoxamine. *Pharmatherapeutica* 1987; 5(1):40-9.
33. Martin AJ, Wakelin J. Fluvoxamine - a baseline study of clinical response, long term tolerance and safety in a general practice population. *Br J Clin Pract* 1986; 40:95-9.
34. McHardy, KC. Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion due to fluvoxamine therapy. *Br J Clin Pract* 1993; 47(2):62-63.
35. Mithani, H, Hurwitz, TA. Paroxetine-Induced Angioedema and Tongue Swelling. *J Clin Psychiatry* 1996; 57(10):486.
36. Niemann JT, et al. Cardiac conduction and rhythm disturbances following suicidal ingestion of mesoridazine. *Ann Emerg Med* 1981;10(11):585-8.
37. Nolen WA, van de Putte JJ, Dijken WA, Kamp JS, Blansjaar BA, Kramer HJ, Haffmans J. Treatment strategy in depression. *Acta Psychiatr Scand* 1988; 78:668-75.
38. Norton KRW, Sireling LI, Bhat AV, Rao B, Paykel ES. A double-blind comparison of fluvoxamine, imipramine and placebo in depressed patients. *J Affective Disord* 1984; 7:297-308.
39. Ochs HR, Greenblatt DJ, Verburg-Ochs B, Labeledski L. Chronic Treatment with Fluvoxamine, Clovoxamine, and Placebo: Interaction with Digoxin and Effects on Sleep and Alertness. *J Clin Pharmacol* 1989; 29:91-5.
40. Ottevanger EA. Controlled study with Fluvoxamine in outdoor psychiatric patients diagnosed of depressive syndrome with somatization. *Psiquis Rev Psiquiatr Psicol Psicossom* 1988; 9(3):34-40.
41. Overmars H, Scherpenisse PM, Post LC. Fluvoxamine maleate: metabolism in man. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet* 1983; 8(3):269-80.
42. Perucca E., Gatti G., Cipolla G., Spina E., Barel S., Soback S., Gips M., Bialer M. Inhibition of diazepam metabolism by fluvoxamine: A pharmacokinetic study in normal volunteers. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 1994; 56 (5): 471-476.
43. Rasmussen B.B., Maenpaa J., Pelkonen O., Loft S., Poulsen H., Lykkesfeldt J., Brosen K. Selective serotonin reuptake inhibitors and theophylline metabolism in human liver microsomes: potent inhibition by fluvoxamine. *British Journal of Pharmacology* 1995; 39: 151-159.
44. Sperber A.D. Toxic interaction between fluvoxamine and sustained release theophylline in an 11-year-old boy. *Drug Safety* 1991; 6 (6): 460-462.
45. Stevens, I, Gaertner, HJ. Plasma Level Measurement in a Patient With Clozapine Intoxication. *J. Clin. Pharmacology* 1996; 16(1):86-87.
46. van Harten J. Overview of the pharmacokinetics of fluvoxamine. *Clinical Pharmacokinetics* 1995; 29, suppl. 1: 1-9.

47. Vella J.P., Mohamed H.S. Interactions between cyclosporine and newer antidepressant medications. *American Journal of Kidney Diseases* 1998; 31(2): 320-323.
48. Vertees JE and Siebel G. Rapid death resulting from mesoridazine overdose. *Vet Hum Toxicol* 1987;29(1):65-7.
49. von Bahr C, et al. Plasma levels of thioridazine and metabolites are influenced by the debrisoquin hydroxylation phenotype. *Clin Pharmacol Ther* 1991;49(3):234-240.
50. von Moltke L.L., Greenblatt D.J., Court M.H., Duan S.X., Harmatz J.S., Shader R.I. Inhibition of alprazolam and desipramine hydroxylation *in vitro* by paroxetine and fluvoxamine. Comparison with other selective serotonin reuptake inhibitor antidepressants. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 1995; 15 (2): 125-131.
51. Wagner, W, Zaborny, BA, Grat, TE. Fluvoxamine. A review of its safety profile in world-wide studies. *International Clinical Psychopharmacology* 1994; 9:223-227.
52. Wakelin JS. Fluvoxamine in the treatment of the older depressed patient; double-blind, placebo-controlled data 1986. *Int Clin Psychopharmacol* 1986; 1:221-30.
53. Wakelin JS. A review of the properties of a new specific 5-HT reuptake inhibitor - fluvoxamine maleate. *Front Neuropsychiatric Res* 1983; 159-73.
54. Weiss E.L., Potenza M.N., McDougale C.J., Epperson C.N. Olanzapine addition in obsessive-compulsive disorder refractory to selective serotonin reuptake inhibitors: an open-label case series. *J Clin Psychiatry* 1999; 60 (8): 524-527.
55. Wright, S, Dawling, S, Ashford, JJ. Excretion of fluvoxamine in breast milk. *Br. J. Clin. Pharmacology* 1994; 31:209.
56. Yun C., Okerholm R.A., Guengerich F. P. Oxidation of the Antihistaminic Drug Terfenadine in Human Liver Microsomes. Role of Cytochrome P-450 3A(4) in N-Dealkylation and C-Hydroxylation. *Drug Metabolism and Disposition* 1993; 21 (3): 403-409.

**PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE  
CONSUMMATEUR**

**Pr LUVOX®**

(maléate de fluvoxamine)

Le présent feuillet constitue la troisième et dernière partie de la « monographie de produit » et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Ce dépliant est un résumé et ne contient donc pas tous les renseignements pertinents sur LUVOX. Si vous avez des questions au sujet du médicament, veuillez contacter votre médecin ou votre pharmacien.

Veillez lire ces renseignements avant de commencer à prendre votre médicament, même s'il vous a déjà été prescrit dans le passé. Conservez ces renseignements à proximité du médicament au cas où vous auriez besoin de les relire.

**AU SUJET DE CE MÉDICAMENT**

**Les raisons d'utiliser ce médicament :**

LUVOX vous a été prescrit par votre médecin pour soulager vos symptômes de :

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

**Les effets de ce médicament :**

LUVOX fait partie d'un groupe de médicaments appelés inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS). On croit que LUVOX agit en faisant augmenter les taux d'une substance chimique, la sérotonine, dans le cerveau.

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

Ne prenez pas LUVOX si vous :

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

**L'ingrédient médicinal est :**

Maléate de fluvoxamine.

**Les ingrédients non médicinaux sont :**

Silice anhydre colloïdale, amidon de maïs, mannitol, hypromellose, polyéthylène glycol 6000, amidon pré-gélatiné,

stéaryl fumarate de sodium, talc et dioxyde de titane.

LUVOX ne contient ni gluten, ni lactose, ni sulfite, ni tartrazine.

**Les formes posologiques sont :**

LUVOX est offert sous forme de comprimés blancs à blanc cassé de 50 mg et de comprimés blancs à blanc cassé de 100 mg.

**MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**

**Durant ce type de traitement médicamenteux, il est important que vous et votre médecin ayez une bonne communication sur la façon dont vous vous sentez.**

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

**Apparition ou aggravation de problèmes émotionnels ou comportementaux**

Particulièrement au cours des premières semaines de traitement ou quand la dose est changée, un petit nombre de patients qui prennent des médicaments de ce genre peuvent se sentir pires au lieu de se sentir mieux. Par exemple, ils peuvent éprouver des sentiments inhabituels d'agitation, d'hostilité ou d'anxiété, ou avoir des impulsions ou des pensées troublantes, comme l'idée de se faire du mal ou de faire du mal à d'autres. Si cela vous arrive, ou, dans l'éventualité où vous êtes un soignant ou un tuteur légal, si cela arrive aux personnes que vous soignez, consultez votre médecin immédiatement. Une telle situation commande l'observation étroite du patient par un médecin. **Ne décidez pas par vous-même d'arrêter de prendre votre médicament.**

**AVANT de commencer à prendre LUVOX, dites à votre médecin ou à votre pharmacien :**

- si vous avez déjà fait une réaction allergique à un médicament quelconque;
- tous vos troubles médicaux, y compris tout antécédent de convulsions, de troubles hépatiques ou rénaux, de troubles cardiaques ou de saignement anormal;
- tout médicament (prescrit ou non) que vous prenez présentement ou avez pris récemment, en particulier tout inhibiteur de la monoamine-oxydase (IMAO) (p. ex., sulfate de phénelzine, moclobémide) ou les autres types d'antidépresseurs, la tizanidine, la thioridazine, le pimozide, la mésoridazine, les neuroleptiques, la warfarine, le propranolol, la phénytoïne, la théophylline, le lithium, le tryptophane, la terféndine, l'astémizole ou le cisapride, ainsi que les médicaments visant à prévenir les convulsions (anticonvulsivants);
- si vous avez eu une quelconque réaction allergique à un médicament, un aliment, etc.;
- si vous prenez des produits naturels ou à base de plantes

- médicinales (p. ex., du millepertuis);
- si vous êtes enceinte, si vous prévoyez le devenir ou si vous allaitez;
- vos habitudes de consommation d'alcool et, s'il y a lieu, de drogues illicites.
- si vous conduisez un véhicule ou effectuez des tâches dangereuses dans le cadre de votre travail.

### Effets sur la grossesse et les nouveau-nés

Des rapports de pharmacovigilance font état de complications à la naissance commandant une prolongation de l'hospitalisation, une respiration assistée et le gavage, chez certains nouveau-nés dont la mère avait pris un ISRS (inhibiteur sélectif du recaptage de la sérotonine) ou d'autres antidépresseurs récents, comme LUVOX, durant la grossesse. Parmi les symptômes signalés, citons des difficultés à nourrir l'enfant, des problèmes respiratoires, des convulsions, des muscles tendus ou trop relâchés, l'énervement et des pleurs constants.

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

Des renseignements préliminaires laissent entendre que l'emploi des ISRS durant la deuxième moitié de la grossesse pourrait être associé à un taux accru d'une maladie pulmonaire grave (hypertension artérielle pulmonaire persistante), qui entraîne des difficultés respiratoires chez les nouveau-nés peu après la naissance. Selon l'étude, les enfants souffrant de ce trouble à la naissance ont été 6 fois plus susceptibles que les bébés en santé d'avoir été exposés à des ISRS. Dans la population générale, la fréquence de l'hypertension artérielle pulmonaire persistante est d'environ 1 ou 2 cas par 1 000 nouveau-nés.

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

### INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT

**Ne prenez pas LUVOX si vous prenez ou avez récemment pris un inhibiteur de la monoamine-oxydase (IMAO), de la thioridazine ou du pimozide.**

**LUVOX ne doit pas se prendre avec de la tizanidine, de la terféfadine, de l'astémizole ou du cisapride.**

Vous devez informer votre médecin si vous prenez, ou avez pris récemment, des médicaments (médicaments d'ordonnance, en vente libre ou produits naturels ou à base plantes médicinales), particulièrement :

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

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

### UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

#### Dose habituelle :

- Il est très important que vous preniez LUVOX en suivant scrupuleusement les instructions de votre médecin. En général, les gens prennent entre 100 mg et 200 mg de LUVOX par jour pour le traitement du trouble obsessionnel-compulsif.
- LUVOX est pris habituellement une fois par jour au coucher. Cependant, les doses dépassant 150 mg peuvent être fractionnées de sorte qu'une dose maximale de 150 mg soit prise au coucher. Les comprimés s'avalent entiers, avec de l'eau. Ne les croquez pas.
- L'établissement de la posologie efficace varie d'une personne à l'autre. C'est pour cette raison que votre médecin peut choisir d'ajuster graduellement la dose durant votre traitement.
- N'augmentez ni ne diminuez jamais votre dose de LUVOX sans que votre médecin vous l'ait conseillé.
- Ne cessez pas de prendre ce médicament sans avoir d'abord

consulté votre médecin.

- Comme avec tous les autres antidépresseurs, l'amélioration que vous obtiendrez avec LUVOX est graduelle. Vous devez continuer de prendre votre médicament même si vous ne vous sentez pas mieux, car il faut parfois quelques semaines avant que votre médicament soit efficace.
- Vous devez consulter votre médecin avant d'arrêter de prendre votre médicament par vous-même.
- Si vous prenez LUVOX, évitez de prendre du millepertuis.

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

#### **Dose oubliée :**

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

#### **Surdosage :**

En cas de surdosage, communiquez avec votre médecin, le centre antipoison de votre région ou le service des urgences de l'hôpital le plus proche, même si vous ne vous sentez pas malade.

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

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

Si vous éprouvez une réaction allergique (y compris rougeur cutanée, urticaire, démangeaisons; gonflement ou enflure des lèvres, de la langue, du visage ou de la gorge; difficulté à respirer, respiration sifflante, essoufflement, éruptions cutanées, boursouffures de la peau, plaies ou douleurs buccales ou oculaires) ou tout autre effet secondaire grave ou inhabituel, cessez de prendre le médicament et contactez immédiatement votre médecin.

Les effets secondaires les plus fréquents de LUVOX comprennent les suivants :

- nausées (parfois accompagnées de vomissements);
- constipation;
- diarrhée;
- perte de l'appétit;
- malaises d'estomac;
- troubles du sommeil;

- sécheresse de la bouche;
- tremblements (tremblements incontrôlés);
- étourdissements;
- maux de tête;
- anxiété;
- nervosité;
- transpiration excessive;
- difficultés d'ordre sexuel;
- troubles urinaires.

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

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

#### **Apparition ou aggravation de problèmes émotionnels ou comportementaux**

Plus particulièrement au cours des premières semaines du traitement ou lorsque la dose a été ajustée, un petit nombre de patients qui prennent des médicaments de ce genre peuvent se sentir pires au lieu de se sentir mieux. Par exemple, des sentiments d'agitation, d'hostilité ou d'anxiété, des pensées suicidaires ou des idées de faire du mal à d'autres peuvent apparaître ou s'aggraver. Votre médecin doit être informé de tels changements immédiatement. Cette situation doit être suivie de près par un médecin. Ne décidez pas vous-même d'arrêter de prendre votre médicament. Voir aussi la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.

La dépression et d'autres graves maladies mentales constituent les causes les plus importantes d'idées ou d'actions suicidaires. Certaines personnes peuvent être particulièrement très vulnérables aux idées ou aux comportements suicidaires. Une récente analyse effectuée aux États-Unis par la *Food and Drug Administration* a montré que les antidépresseurs peuvent entraîner une intensification des idées ou des comportements suicidaires parmi les jeunes adultes (de 18 à 24 ans). Les idées et comportements suicidaires ne diminuent pas nécessairement pour autant après l'âge de 24 ans. Si vous éprouvez des idées suicidaires, mentionnez-le à votre médecin, à un soignant, à votre tuteur ou à un membre de votre famille. Votre médecin devrait évaluer votre état pour établir les signes possibles de votre comportement suicidaire, y compris la surveillance de toute modification comportementale et émotionnelle. Votre médecin pourra recommander une surveillance accrue de votre état, quel que soit votre âge.

#### **Symptômes liés à l'arrêt du traitement**

Communiquez avec votre médecin avant de cesser de prendre LUVOX ou d'en réduire la posologie. Des symptômes tels qu'étourdissements, rêves anormaux, sensations inhabituelles sur

la peau, (sensations de brûlure, de picotement ou de fourmillement), confusion, fatigue, agitation, anxiété, difficulté à se concentrer, maux de tête, tremblements, nausées, vomissements, transpiration ou d'autres symptômes pourraient survenir après l'arrêt du traitement ou la réduction de la posologie de LUVOX. Il pourrait aussi se produire de tels symptômes si vous manquez une dose. Ces symptômes disparaissent habituellement sans nécessiter de traitement. Appelez immédiatement votre médecin si vous avez ces symptômes ou tout autre symptôme. Votre médecin pourrait décider d'ajuster la posologie de LUVOX afin de soulager les symptômes. Des symptômes de sevrage pourraient se manifester chez un nourrisson si la mère prend des antidépresseurs au moment de la naissance ou peu avant la naissance, ou pendant l'allaitement.

**Effets sur les nouveau-nés**

Certains nouveau-nés dont la mère avait pris un ISRS (inhibiteur sélectif du recaptage de la sérotonine) ou un autre antidépresseur récent pendant la grossesse ont présenté des symptômes tels que des difficultés de respiration et d'alimentation, une agitation et des pleurs constants. Si votre bébé a l'un ou l'autre de ces symptômes, communiquez avec votre médecin le plus tôt possible. Voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS pour en savoir plus.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES, FRÉQUENCE DE LEUR SURVENUE ET PROCÉDURE À SUIVRE				
Symptôme / effet		Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Consulter d'urgence un médecin
		Seulement en cas de gravité	Dans tous les cas	
<b>Fréquent</b>	Mouvements incontrôlables du corps et du visage		✓	
<b>Peu fréquent</b>	Réactions allergiques [éruptions cutanées, urticaire, enflure, difficulté à respirer]			✓
<b>Peu fréquent</b>	Acathisie [sentiment d'agitation et impossibilité de rester assis ou immobile]		✓	
<b>Peu fréquent</b>	Hallucinations [perception de voix ou sons étranges]		✓	
<b>Rare</b>	Ecchymoses ou saignement inhabituel de la peau ou ailleurs		✓	

EFFETS SECONDAIRES GRAVES, FRÉQUENCE DE LEUR SURVENUE ET PROCÉDURE À SUIVRE				
Symptôme / effet		Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Consulter d'urgence un médecin
		Seulement en cas de gravité	Dans tous les cas	
<b>Rare</b>	Faible taux sanguin de sodium [symptômes de fatigue, faiblesse, confusion s'accompagnant de douleur, raideur, incoordination musculaires]		✓	
<b>Rare</b>	Saignement gastro-intestinal [vomissement de sang ou sang dans les selles]			✓
<b>Rare</b>	Crises convulsives [perte de connaissance avec tremblements incontrôlables]			✓
<b>Rare</b>	Trouble hépatique [symptômes incluant nausées, vomissements, perte d'appétit s'accompagnant de démangeaisons, de jaunissement de la peau ou des yeux et d'urines foncées]			✓
<b>Rare</b>	Syndrome de la sérotonine [combinaison de l'ensemble ou d'une partie des éléments suivants : confusion, agitation, transpiration, tremblements, frissons, hallucinations, secousses musculaires, fréquence cardiaque accélérée]			✓

**EFFETS SECONDAIRES GRAVES, FRÉQUENCE DE LEUR SURVENUE ET PROCÉDURE À SUIVRE**

Symptôme / effet	Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Consulter d'urgence un médecin
	Seulement en cas de gravité	Dans tous les cas	
<b>Voir Mises en garde et Précautions</b>	Apparition ou aggravation de problèmes émotionnels ou comportementaux		✓

*Cette liste d'effets secondaires n'est pas complète. Pour tout effet inattendu ressenti lors de la prise de LUVOX, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.*

**COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT**

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

**SIGNALEMENT DES EFFETS SECONDAIRES SOUPÇONNÉS**

Pour surveiller l'innocuité des médicaments, par l'entremise de son Programme Canada Vigilance, Santé Canada recueille des renseignements sur les effets graves et inattendus des médicaments. Si vous croyez que vous avez une réaction inattendue ou grave à ce médicament, vous pouvez en faire mention à Canada Vigilance :

par téléphone sans frais : 866 234-2345  
 par télécopieur sans frais : (866) 678-6789  
 En ligne : [www.santecanada.gc.ca/medeffet](http://www.santecanada.gc.ca/medeffet)  
 par courriel : [CanadaVigilance@hc-sc.gc.ca](mailto:CanadaVigilance@hc-sc.gc.ca)

Par courrier courant :  
 Bureau national de Canada Vigilance  
 Bureau de l'information sur l'innocuité et l'efficacité des produits de santé commercialisés  
 Direction des produits de santé commercialisés  
 Direction générale des produits de santé et des aliments  
 Santé Canada  
 Pré Tunney, IA : 0701C  
 Ottawa ON K1A 0K9

*REMARQUE : Pour obtenir des renseignements relatifs à la gestion des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé avant d'aviser Canada Vigilance. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.*

**POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS**

Vous pouvez trouver ce document et la monographie complète du produit, préparée pour les professionnels de la santé, à l'adresse :

<http://www.hc-sc.gc.ca> (Base de données sur les produits pharmaceutiques) ou en communiquant avec le promoteur, Laboratoires Abbott, Limitée, au : 1 800 268-4276

Laboratoires Abbott, Limitée a rédigé ce dépliant.

- <sup>MD</sup> Marque déposée de Abbott Healthcare Products B.V. utilisée sous licence par Les Laboratoires Abbott, Limitée, Saint-Laurent (QC) H4S 1Z1.

Dernière révision : 20 septembre 2011