

## RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

### 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Fluvoxamine EG 100 mg comprimés pelliculés

### 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Substance active: maléate de fluvoxamine.

Chaque comprimé pelliculé contient 100 mg de maléate de fluvoxamine.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

### 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

Fluvoxamine EG 100 mg comprimés: Comprimés pelliculés de couleur blanche à blanc cassé, ronds et biconvexes qui présentent une barre de cassure des deux côtés et portent l'impression « FLM 100 ».

Le comprimé peut être divisé en doses égales.

### 4. DONNEES CLINIQUES

#### 4.1 Indications thérapeutiques

- Episodes dépressifs majeurs
- Troubles obsessionnels compulsifs (TOC)

#### 4.2 Posologie et mode d'administration

##### Dépression

###### *Adultes*

La dose recommandée est de 100 mg par jour. Le patient doit commencer avec une dose de 50 ou 100 mg en une seule prise le soir. Si nécessaire, la posologie doit être revue et adaptée dans les 3 à 4 semaines suivant l'initiation du traitement et ensuite en fonction du besoin clinique. Bien qu'il existe un risque potentiel accru d'effets indésirables à des doses plus élevées, si, après quelques semaines de traitement avec la dose recommandée, la réponse est insuffisante, certains patients peuvent bénéficier d'une augmentation progressive jusqu'à un maximum de 300 mg par jour (voir rubrique 5.1).

Des doses jusqu'à 150 mg peuvent être administrées en une seule prise, de préférence le soir. Il est conseillé d'administrer une dose quotidienne totale de plus de 150 mg en 2 ou 3 prises séparées. Les adaptations posologiques doivent se faire prudemment en fonction du patient individuel afin de pouvoir traiter le patient avec la dose efficace la plus faible.

Les patients souffrant d'une dépression doivent être traités pendant une période suffisante d'au moins 6 mois, pour être sûr que les symptômes ont disparu.

### *Enfants/adolescents*

Fluvoxamine EG ne doit pas être utilisé chez les enfants et adolescents de moins de 18 ans pour le traitement des épisodes dépressifs majeurs.

L'efficacité et la sécurité de Fluvoxamine EG n'ont pas été établies durant le traitement d'épisodes dépressifs majeurs chez les enfants (voir rubrique 4.4).

## **Troubles obsessionnels compulsifs**

### *Adultes*

La dose recommandée se situe entre 100-300 mg par jour. Le patient doit commencer avec une dose de 50 mg par jour. Bien qu'il existe un risque potentiel accru d'effets indésirables à des doses plus élevées, si, après quelques semaines de traitement avec la dose recommandée, la réponse est insuffisante, certains patients peuvent bénéficier d'une augmentation progressive jusqu'à un maximum de 300 mg par jour (voir rubrique 5.1).

Des doses jusqu'à 150 mg maximum peuvent être administrées en une seule prise, de préférence le soir. Il est conseillé d'administrer une dose quotidienne totale de plus de 150 mg en 2 ou 3 prises séparées. En cas d'obtention d'une réponse thérapeutique satisfaisante, le traitement peut être continué à une posologie adaptée en fonction du patient individuel.

Bien qu'aucune étude systématique n'ait été faite pour examiner la durée nécessaire à la poursuite d'un traitement par fluvoxamine, il est raisonnable, en raison du caractère chronique des TOC, de considérer la poursuite du traitement durant plus de 10 semaines chez les patients qui y réagissent bien. Les ajustements de posologie doivent être faits avec soin pour chaque patient individuel, afin de le traiter avec la dose efficace la moins élevée possible. Il convient de réévaluer périodiquement la nécessité de la thérapie. Certains médecins plaident en faveur d'une psychothérapie comportementale simultanée chez les patients qui réagissent bien à la pharmacothérapie. Une efficacité à long terme (plus de 24 semaines) n'a pas été démontrée en cas de TOC.

### *Enfants/adolescents*

Chez les enfants de plus de 8 ans et les adolescents, on ne dispose que de données limitées sur une dose de 100 mg max. deux fois par jour pendant une période de 10 semaines. La dose de départ est de 25 mg par jour. Tous les 4 à 7 jours, la dose de 25 mg peut être augmentée en fonction de la tolérance du patient, jusqu'à l'obtention de la dose effective. La dose maximale chez les enfants ne peut pas s'élever à plus de 200 mg/jour. (Pour de plus amples informations, voir rubriques 5.1 et 5.2.). Il est conseillé d'administrer une dose quotidienne globale supérieure à 50 mg en deux prises distinctes. Si les deux prises distinctes ne sont pas identiques, il faut administrer la plus forte dose avant le coucher.

### *Symptômes de sevrage observés à l'arrêt du traitement par fluvoxamine*

L'arrêt brutal du traitement doit être évité. Si l'on arrête le traitement par fluvoxamine, il est conseillé de réduire progressivement la dose, sur une période d'au moins une ou deux semaines afin de réduire le risque de symptômes de sevrage (voir rubriques 4.4 et 4.8). Si des symptômes insupportables apparaissent après une réduction de la dose ou à l'arrêt du traitement, l'on peut envisager d'administrer à nouveau le dosage prescrit précédemment. Ensuite, le médecin peut poursuivre la diminution de la dose, mais de manière plus progressive.

### *Insuffisance hépatique ou rénale*

Les patients souffrant d'insuffisance hépatique ou rénale doivent commencer le traitement par une faible dose et être attentivement suivis.

## **Mode d'administration**

Les comprimés de fluvoxamine doivent être pris sans mâcher et avec de l'eau.

## **4.3 Contre-indications**

□ Fluvoxamine EG est contre-indiqué en association avec la tizanidine et des inhibiteurs des monoamine oxydases (IMAO).

Le traitement par fluvoxamine peut débuter:

- deux semaines après l'interruption d'un inhibiteur des MAO irréversible, ou
- le jour suivant l'interruption d'un inhibiteur des MAO réversible (par ex. le moclobémide, linézolide)

Une période d'au moins une semaine doit s'écouler entre l'arrêt de la fluvoxamine et le début d'un traitement par inhibiteurs des MAO. Voir rubrique 4.4 pour les précautions à prendre dans les situations exceptionnelles où il est nécessaire d'administrer du linézolide en association avec la fluvoxamine. La fluvoxamine ne doit pas être utilisée en association avec le pimozide (voir rubrique 4.5).

□ Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.

## **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

### Suicide/pensées suicidaires ou aggravation clinique

La dépression est associée à un risque accru de pensées suicidaires, d'automutilation et de suicide (incidents de type suicidaire). Ce risque persiste jusqu'à la survenue d'une rémission significative. Etant donné que l'amélioration peut ne survenir qu'après quelques semaines de traitement ou plus, il faut surveiller étroitement les patients tant que cette amélioration n'est pas survenue. L'expérience clinique générale indique que le risque de suicide peut s'accroître au cours des stades précoces de la guérison.

D'autres affections psychiatriques pour lesquelles Fluvoxamine EG est prescrit peuvent être également associées à une augmentation du risque de comportement suicidaire. De plus, ces affections peuvent être co-morbides avec un trouble de dépression majeure. Il convient, par conséquent, de prendre les mêmes mesures de précautions pour le traitement des patients atteints de dépression majeure que pour le traitement des patients atteints d'autres troubles psychiatriques.

Les patients ayant des antécédents d'incidents de type suicidaire ou montrant un degré significatif d'idées suicidaires avant le début du traitement présentent un risque accru de développer des pensées suicidaires ou des tentatives de suicide, et doivent être étroitement suivis pendant le traitement.

### Jeunes adultes (de 18 à 24 ans)

Une méta-analyse d'études cliniques contrôlées par placebo, réalisées avec des médicaments antidépresseurs chez des patients adultes atteints de troubles psychiatriques, a révélé un risque accru de comportement suicidaire avec les antidépresseurs par rapport au placebo, chez les patients âgés de moins de 25 ans. Pendant le traitement par ces médicaments, il faut suivre étroitement les patients, en particulier ceux présentant un risque élevé, surtout au début du traitement et après les adaptations de la posologie.

Il faut avertir les patients (et les dispensateurs de soins de ces patients) concernant la nécessité de surveiller l'apparition de toute aggravation clinique, de tout comportement suicidaire ou pensées suicidaires et de toute modification anormale du comportement, et de solliciter immédiatement un avis médical si ces symptômes se présentent.

### Population pédiatrique

L'utilisation de Fluvoxamine EG est déconseillée chez les enfants et adolescents de moins de 18 ans à l'exception des patients souffrants de troubles obsessionnels compulsifs. Des comportements de type suicidaire (tentatives de suicide et idées suicidaires) et de type hostile (principalement agressivité, comportement

d'opposition et colère) ont été plus fréquemment observés au cours des études cliniques chez les enfants et adolescents traités par antidépresseurs par rapport à ceux traités par placebo. Si, en cas de nécessité clinique, la décision de traiter est néanmoins prise, le patient devra faire l'objet d'une surveillance attentive pour détecter l'apparition de symptômes suicidaires.

De plus, on ne dispose d'aucune donnée de sécurité à long terme chez l'enfant et l'adolescent concernant la croissance, la maturation et le développement cognitif et comportemental.

#### Population gériatrique

Les données observées chez les sujets âgés n'ont fourni aucun élément indiquant des différences cliniquement significatives concernant les posologies quotidiennes habituelles, par rapport aux sujets plus jeunes. Néanmoins, chez les patients âgés, l'augmentation de la dose doit s'effectuer plus lentement et l'administration doit toujours s'effectuer avec prudence.

#### Insuffisance rénale et hépatique

Les patients souffrant d'insuffisance hépatique ou rénale doivent débiter le traitement avec une faible dose et doivent faire l'objet d'une surveillance attentive.

Le traitement par fluvoxamine a été rarement associé à une augmentation des taux d'enzymes hépatiques, s'accompagnant généralement de symptômes cliniques. Dans ce cas, il faut interrompre le traitement.

#### Symptômes de sevrage observés à l'arrêt du traitement par fluvoxamine

Lorsqu'on arrête le traitement, les symptômes de sevrage sont fréquents, en particulier si l'arrêt est brutal (voir rubrique 4.8). Au cours des essais cliniques, les effets indésirables observés à l'arrêt du traitement survenaient chez environ 12 % des patients traités par fluvoxamine, qui est une incidence similaire à celle observée chez les patients prenant le placebo. Le risque de symptômes de sevrage peut dépendre de plusieurs facteurs, dont la durée et la dose du traitement ainsi que la vitesse de réduction de la dose.

Les symptômes les plus fréquemment rapportés en association avec un arrêt du traitement incluent: étourdissements, troubles sensoriels (incluant des paresthésies, des troubles visuels et des sensations de choc électrique), troubles du sommeil (incluant une insomnie et des rêves intenses), agitation, irritabilité, confusion, instabilité émotionnelle, céphalées, nausées et/ou vomissements et diarrhée, sueurs et palpitations, tremblements et anxiété (voir rubrique 4.8).

Généralement, ces effets indésirables sont légers à modérés, mais chez certains patients, ils peuvent être d'intensité sévère. Ils apparaissent généralement au cours des premiers jours suivant l'arrêt du traitement, mais dans de très rares cas, ces symptômes ont été rapportés chez des patients ayant accidentellement oublié de prendre une dose.

Ces symptômes sont généralement spontanément résolutifs et disparaissent la plupart du temps en 2 semaines, même s'ils peuvent se prolonger chez certains sujets (2-3 mois ou plus). Lorsqu'on arrête le traitement, il est donc conseillé de réduire progressivement la dose de fluvoxamine sur une période de plusieurs semaines ou mois, en fonction des besoins du patient (voir rubrique 4.2).

#### Affections psychiatriques

La fluvoxamine doit s'utiliser avec prudence chez les patients ayant des antécédents de manie/hypomanie. Il faut arrêter le traitement par fluvoxamine chez tout patient entrant en phase maniaque.

#### Akathisie/agitation psychomotrice

L'utilisation de fluvoxamine a été associée au développement d'une akathisie, une affection se caractérisant par une agitation subjectivement déplaisante ou invalidante et d'une nécessité de bouger,

souvent s'accompagnant d'une incapacité de rester immobile, en position assise ou debout. La survenue de cette affection est plus probable lors des premières semaines du traitement. Chez les patients développant ces symptômes, une augmentation de la posologie peut s'avérer néfaste.

#### Affections du système nerveux

Bien que les essais réalisés sur les animaux aient démontré que la fluvoxamine ne présentait pas de caractéristiques propres à susciter des convulsions, la prudence s'impose en cas d'administration du médicament chez des patients dont l'anamnèse fait état de troubles convulsifs. La fluvoxamine doit être évitée chez des patients souffrant d'épilepsie instable et les patients souffrant d'une épilepsie contrôlée doivent être attentivement surveillés. Si des convulsions se produisent ou que leur nombre augmente, il convient de mettre fin au traitement par fluvoxamine.

Dans de rares cas, le développement d'un syndrome sérotoninergique ou de réactions comparables au syndrome malin des neuroleptiques a été signalé dans le cadre d'un traitement par fluvoxamine, surtout administré en association avec d'autres médicaments sérotoninergiques et/ou neuroleptiques ou en association avec buprénorphine ou buprénorphine/naloxone. Comme ces syndromes peuvent entraîner des situations susceptibles d'entraîner la mort, le traitement par fluvoxamine doit être arrêté si de telles réactions se produisent (reconnaissables à des groupes de symptômes tels que l'hyperthermie, la raideur, la myoclonie, l'instabilité autonome avec des fluctuations rapides possibles des fonctions vitales, des modifications de l'état mental, notamment de la confusion, de l'irritabilité, une agitation extrême évoluant en délire et en coma) et il convient de recourir à un traitement symptomatique d'appoint.

Dans des situations exceptionnelles, le linézolide (un antibiotique qui est un IMAO non sélectif réversible relativement faible) peut être associé à la fluvoxamine, pour autant que l'on dispose des équipements permettant une surveillance étroite et la prise en charge des symptômes du syndrome sérotoninergique ainsi que la surveillance de la tension artérielle (voir rubriques 4.3 et 4.5). Si des symptômes apparaissent, le médecin doit envisager l'interruption de l'administration de l'une ou des deux substances.

#### Troubles du métabolisme et de la nutrition

Comme dans le cas d'autres ISRS, l'hyponatrémie a été rarement rapportée et semble être réversible une fois le traitement par fluvoxamine arrêté. Il est possible que certains cas aient été dus au syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique. La plupart des cas étaient le fait de patients plus âgés.

Le contrôle glycémique peut être perturbé (c.-à-d. hyperglycémie, hypoglycémie, diminution de la tolérance au glucose), en particulier durant les phases précoces du traitement. Si l'on administre de la fluvoxamine à des patients ayant des antécédents connus de diabète sucré, un ajustement de la posologie des médicaments antidiabétiques peut s'avérer nécessaire.

#### Affections oculaires

Une mydriase a été rapportée en association avec les ISRS tels que la fluvoxamine. La prudence est donc de rigueur lorsqu'on prescrit de la fluvoxamine à des patients ayant une élévation de la pression intraoculaire ou aux patients à risque de glaucome aigu à angle fermé.

#### Affections hématologiques

Avec les ISRS, on a rapporté les affections hémorragiques suivantes: hémorragie gastrointestinale, hémorragie gynécologique, risque d'hémorragie du post-partum (voir rubriques 4.6, 4.8) et autres saignements cutanés ou muqueux. Il est conseillé d'être prudent chez les patients prenant des ISRS, en particulier chez les patients âgés et chez les patients utilisant simultanément des médicaments connus pour exercer un effet sur la fonction plaquettaire (p. ex. antipsychotiques atypiques et phénothiazines, la plupart des ATC, acide acétylsalicylique, AINS) ou des médicaments augmentant le risque hémorragique, ainsi que chez les patients ayant des antécédents de troubles hémorragiques et chez les patients ayant une prédisposition pour ces affections (p. ex. thrombocytopénie ou troubles de la coagulation).

### Affections cardiaques

La fluvoxamine ne doit pas être administrée simultanément avec la terfénadine, l'astémizole ou le cisapride car les concentrations plasmatiques peuvent alors augmenter, ce qui donne lieu à un risque accru d'allongement de l'intervalle QT/de torsade de pointes.

Vu le manque d'expérience clinique, il est conseillé d'être particulièrement attentif en cas d'infarctus aigu du myocarde récent.

### Effets dermatologiques

Des réactions cutanées sévères, dont certaines fatales, notamment un érythème polymorphe, un syndrome de Stevens-Johnson et une nécrolyse épidermique toxique, ont été rapportées en association avec la fluvoxamine (voir rubrique 4.8). Les patients semblent être le plus à risque de développer ces réactions tôt dans la prise du traitement. Si des réactions cutanées apparaissent, la fluvoxamine doit être arrêtée immédiatement et le patient étroitement surveillé.

### Thérapie par électrochocs

L'expérience clinique en cas d'administration simultanée de fluvoxamine et d'ECT est limitée. La prudence s'impose dès lors.

### Dysfonction sexuelle

Les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) pourraient causer des symptômes de dysfonction sexuelle (voir rubrique 4.8). Des cas de dysfonction sexuelle dont les symptômes se sont prolongés malgré l'arrêt du traitement par des ISRS ont été rapportés.

### Inhibition de l'enzyme CYP2C19

Le clopidogrel étant transformé partiellement par l'enzyme CYP2C19 en son métabolite actif, on peut s'attendre à ce que l'utilisation de fluvoxamine, un inhibiteur du CYP2C19, entraîne une diminution des concentrations du métabolite actif du clopidogrel. On ne connaît pas l'importance de cette interaction sur le plan clinique. Par précaution, l'utilisation simultanée de fluvoxamine et de clopidogrel est déconseillée (voir la rubrique 4.5).

### Excipients

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

## **4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions**

### Interactions pharmacodynamiques

Les effets sérotoninergiques de la fluvoxamine peuvent augmenter en cas d'utilisation concomitante d'autres agents sérotoninergiques (incluant le tramadol, la buprénorphine, buprénorphine/naloxone, les triptans, le linézolide, les ISRS et les préparations de millepertuis) et entraîner une affection susceptible de menacer le pronostic vital (voir également rubrique 4.4).

La fluvoxamine a été associée au lithium dans le traitement de patients sévèrement malades et ne répondant pas aux traitements médicamenteux. Cependant, le lithium (et peut-être aussi le tryptophane) augmente les effets sérotoninergiques de la fluvoxamine. L'association doit s'utiliser avec prudence chez les patients ayant une dépression sévère et résistante au traitement médicamenteux.

Chez les patients recevant des anticoagulants oraux et la fluvoxamine, le risque d'hémorragie peut s'accroître et ces patients doivent donc faire l'objet d'une surveillance étroite.

Comme c'est le cas avec les autres médicaments psychotropes, il faut conseiller aux patients d'éviter la consommation d'alcool pendant la prise de fluvoxamine.

### Inhibiteurs de la monoamine oxydase

La fluvoxamine ne doit pas être utilisée en association avec des IMAO, y compris le linézolide compte tenu du risque de syndrome sérotoninergique (voir aussi rubrique 4.3 et 4.4).

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

La fluvoxamine peut inhiber le métabolisme de médicaments métabolisés par certains isoenzymes du cytochrome P450 (CYPs). Des études in vitro et in vivo ont montré une puissante inhibition des CYP1A2 et CYP2C19. CYP2C9, CYP2D6 et CYP3A4 sont inhibés dans une moindre mesure. En cas d'association avec la fluvoxamine, les médicaments principalement métabolisés par ces isoenzymes s'éliminent plus lentement et leurs concentrations plasmatiques peuvent augmenter.

Lorsque des promédicaments (prodrugs), comme le clopidogrel, sont activés par les isoenzymes du cytochrome P450 (CYP) mentionnées ci-dessus, les concentrations plasmatiques de leur substance active/métabolite actif peuvent être plus basses en cas d'administration simultanée de fluvoxamine. Par mesure de précaution, l'utilisation concomitante de clopidogrel et de fluvoxamine est déconseillée.

L'utilisation concomitante de la fluvoxamine et ces médicaments doit être instaurée ou ajustée dans les posologies à faible dose. Les concentrations plasmatiques, effets ou effets indésirables de médicaments administrés conjointement doivent être surveillés et la posologie doit être réduite si nécessaire. Cela concerne surtout les médicaments ayant un index thérapeutique étroit.

### Molécules avec un index thérapeutique étroit

L'utilisation concomitante de la fluvoxamine et les médicaments ayant un index thérapeutique étroit (p. ex. tacrine, théophylline, méthadone, méxilétine, phénytoïne, carbamazépine et cyclosporine) doivent faire l'objet d'une surveillance attentive quand ces médicaments sont métabolisés exclusivement ou par combinaison de CYPs inhibés par la fluvoxamine.

Si nécessaire, il est recommandé d'ajuster la dose de ces médicaments.

En raison de l'index thérapeutique étroit du pimozide et de sa capacité connue à allonger l'intervalle QT, l'utilisation concomitante de pimozide et de fluvoxamine est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).

On a fait état d'une augmentation des concentrations plasmatiques jusqu'alors stables de ces antidépresseurs tricycliques (par ex. la clomipramine, l'imipramine, l'amitriptyline) et neuroleptiques (par ex. la clozapine, l'olanzapine, la quétiapine) qui sont dans une large mesure métabolisés par le cytochrome P450 1A2 s'ils sont administrés en même temps que la fluvoxamine. Une diminution de la dose de ces produits doit être envisagée si l'on entreprend un traitement par fluvoxamine.

Les taux plasmatiques des benzodiazépines métabolisées par oxydation (p. ex. triazolam, midazolam, alprazolam et diazépam) peuvent augmenter en cas d'administration concomitante avec la fluvoxamine. Il faut réduire la posologie de ces benzodiazépines en cas d'administration concomitante de fluvoxamine.

En cas d'association avec la fluvoxamine, les concentrations plasmatiques du ropinirole peuvent augmenter, ce qui augmente le risque de surdosage. Une surveillance et une diminution de la posologie du ropinirole peuvent donc s'avérer nécessaires pendant le traitement par fluvoxamine et après son interruption.

En cas d'association avec la fluvoxamine, les concentrations plasmatiques de propranolol augmentent, il peut donc s'avérer nécessaire de réduire la dose de propranolol.

En cas d'administration simultanée de fluvoxamine, les concentrations plasmatiques de warfarine ont augmenté sensiblement et les temps de prothrombine se sont allongés.

#### Augmentation des effets secondaires

Des cas isolés de toxicité cardiaque ont été rapportés lorsque la fluvoxamine a été associée à la thioridazine.

Il est probable que les concentrations plasmatiques de la caféine augmentent si de la fluvoxamine est administrée en même temps. Par conséquent, les patients qui consomment de grandes quantités de boissons contenant de la caféine doivent en réduire la consommation en cas d'administration de fluvoxamine et doivent observer les effets négatifs de la caféine (notamment les tremblements, les palpitations, les nausées, l'agitation, l'insomnie).

Terfénadine, astémizole, cisapride, sildénafil (voir aussi rubrique 4.4).

La fluvoxamine n'a pas d'influence sur les concentrations plasmatiques de digoxine.

La fluvoxamine n'a pas d'influence sur les concentrations plasmatiques d'aténolol.

#### **4.6 Fertilité, grossesse et allaitement**

##### Grossesse

Des données épidémiologiques ont suggéré que l'utilisation d'ISRS en cas de grossesse, particulièrement durant la phase finale de la grossesse, peut augmenter le risque d'hypertension pulmonaire persistante chez le nouveau-né (HPPN). Le risque observé concernait environ 5 cas sur 1.000 grossesses. Parmi la population générale, 1 ou 2 cas de HPPN sur 1.000 grossesses surviennent.

**Des études de reproduction réalisées chez l'animal ont révélé des augmentations de la toxicité embryonnaire liées au traitement (décès embryonnaire et foetal, anomalies oculaires foetales). Le risque potentiel en clinique n'est pas connu. On ignore la marge de sécurité pour la toxicité sur les fonctions de reproduction (voir rubrique 5.3).**

La fluvoxamine ne doit pas être utilisée pendant la grossesse à moins que la situation clinique de la femme ne justifie le traitement avec fluvoxamine.

Les données issues d'études observationnelles indiquent un risque accru (moins de 2 fois supérieur) d'hémorragie du post-partum faisant suite à une exposition aux ISRS dans le mois précédant la naissance (voir rubriques 4.4, 4.8).

On a décrit des cas isolés de symptômes de sevrage chez le nouveau-né suite à l'utilisation de fluvoxamine en fin de la grossesse.

Suite à une exposition aux ISRS durant le troisième trimestre de la grossesse, certains nouveau-nés présentent des difficultés à s'alimenter et/ou à respirer, des convulsions, une instabilité de la température corporelle, une hypoglycémie, des tremblements, un tonus musculaire anormal, une agitation, une cyanose, une irritabilité, une léthargie, une somnolence, des vomissements, des difficultés à dormir et des pleurs continus. Ces nouveau-nés peuvent nécessiter une hospitalisation prolongée.

##### Allaitement

La fluvoxamine est excrétée en petites quantités dans le lait maternel. La fluvoxamine ne peut dès lors pas être utilisée par des femmes qui allaitent.

##### Fertilité



Des études de toxicité sur les fonctions de reproduction réalisées chez l'animal ont révélé que la fluvoxamine altère la fertilité masculine et féminine. La marge de sécurité pour cet effet n'a pas été identifiée. Le risque potentiel en clinique n'est pas connu (voir rubrique 5.3).

Les données animales ont démontré que le fluvoxamine peut affecter la qualité du sperme (voir rubrique 5.3).

Des cas rapportés chez l'homme utilisant certains ISRS ont mis en évidence que l'effet sur la qualité du sperme est réversible.

Jusqu'à présent, aucun impact sur la fécondité humaine n'a été observé.

La fluvoxamine ne doit pas être utilisée chez les patientes tentant de concevoir un enfant à moins que la situation clinique de la femme ne justifie le traitement avec fluvoxamine.

#### 4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

À raison de 150 mg maximum, la fluvoxamine n'a aucune ou peu d'influence sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Chez des sujets sains, le médicament n'a présenté aucun effet sur les aptitudes psychomotrices, en ce qui concerne la conduite de véhicules et l'utilisation de machines. On a toutefois signalé de la somnolence durant le traitement par fluvoxamine. La prudence s'impose dès lors avant que la réaction individuelle au médicament n'ait été déterminée.

#### 4.8 Effets indésirables

Les effets indésirables observés lors des études cliniques aux fréquences mentionnées ci-dessous sont souvent associés à la maladie et ne sont pas nécessairement liés au traitement.

Estimations des fréquences : Très fréquent ( $\geq 1/10$ ), fréquent ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), peu fréquent ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), très rare ( $< 1/10.000$ ), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

| Classe de systèmes d'organes MedDRA        | Fréquent   | Peu fréquent                                 | Rare        | Très rare | Fréquence indéterminée  |
|--|--|--|-------------|-----------|---|
| Affections endocriniennes                  |  |  |             |           | Hyperprolactinémie, sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique   |
| Troubles du métabolisme et de la nutrition | Anorexie   |  |             |           | Hyponatrémie, prise de poids, perte de poids  |
| Affections psychiatriques                  |  | Hallucinations, état confusionnel, agression | Manie       |           | Idées suicidaires (voir rubrique 4.4)   |
| Affections du système nerveux              | Agitation, nervosité, anxiété, insomnie, somnolence, tremblements, céphalées, étourdissement | Symptômes extrapyramidaux, ataxie            | Convulsions |           | Un syndrome sérotoninergique, des symptômes de type syndrome neuroleptique malin, des paresthésies, une dysgueusie et un SIADH ont été rapportés (voir également rubrique |

|  |  |  |                                    |  |   |
|--|--|--|------------------------------------|--|---|
|  | s  |  |                                    |  | 4.4).<br>Agitation psychomotrice/acathisie (voir rubrique 4.4).   |
| <b>Affections oculaires</b>                            |  |  |                                    |  | Glaucome, mydriase  |
| <b>Affections du rein et des voies urinaires</b>       |  |  |                                    |  | Troubles de la miction (y compris rétention urinaire, incontinence urinaire, pollakiurie, nycturie et énurésie) |
| <b>Affections cardiaques</b>                           | Palpitations/<br>tachycardie   |  |                                    |  |   |
| <b>Affections vasculaires</b>                          |  | Hypotension (orthostatique)  |                                    |  | Hémorragie (p.ex. hémorragie gastrointestinale, hémorragie gynécologique, ecchymoses, purpura)                  |
| <b>Affections gastrointestinales</b>                   | Douleur abdominale, constipation, diarrhée, sécheresse buccale, dyspepsie, nausées, vomissements |  |                                    |  |   |
| <b>Affections hépatobiliaires</b>                      |  |  | Anomalies de la fonction hépatique |  |   |
| <b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b>   | Hyperhidrose<br>Sueurs   | Réactions d'hypersensibilité cutanée (incluant un oedème angioneurotique, une éruption cutanée, un prurit) | Réaction de photosensibilité       |  | Syndrome de Stevens-Johnson***/<br>Nécrolyse épidermique toxique***,<br>Érythème polymorphe***                  |
| <b>Affections Musculo-squelettiques et systémiques</b> |  | Arthralgies, myalgies  |                                    |  | ** Fractures osseuses   |

|  |                   |                                     |              |  |   |
|--|-------------------|-------------------------------------|--------------|--|---|
| <b>Affections des organes de reproduction et du sein</b>       |                   | Anomalies (retard) de l'éjaculation | Galactorrhée |  | Anorgasmie, troubles menstruels (p. ex. aménorrhée, hypoménorrhée, métrorragies, ménorragies, hémorragie du postpartum****) |
| <b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b> | Asthénie, malaise |                                     |              |  | Syndrome de sevrage, y compris syndrome de sevrage chez le nouveau-né (voir rubrique 4.6)                                   |

\* Les nausées, parfois associées à des vomissements, sont le symptôme le plus souvent constaté, allant de pair avec un traitement par fluvoxamine. Cet effet indésirable diminue habituellement au cours des deux premières semaines du traitement. Les autres effets indésirables qui ont été observés dans des études cliniques et durant la mise sur le marché d'après les fréquences résumées dans la liste ci-dessous, sont souvent associés à la maladie et ne sont pas nécessairement dus au traitement.

\*\* Effets de classe : Des études épidémiologiques, principalement réalisées chez des patients âgés de 50 ans et plus, ont révélé un risque accru de fractures osseuses chez les patients recevant des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) et des antidépresseurs tricycliques (ATC). On ignore le mécanisme responsable de ce risque.

\*\*\* Fréquence estimée des réactions rapportées pendant la période de pharmacovigilance ; non observé(e) lors des essais cliniques contrôlés par placebo.

\*\*\*\* Cet événement a été rapporté pour la classe thérapeutique des ISRS (voir rubriques 4.4, 4.6).

On a rapporté des cas d'idées suicidaires et de comportement suicidaire pendant le traitement par fluvoxamine ou peu après la fin du traitement (voir rubrique 4.4).

#### Symptômes de sevrage observés à l'arrêt du traitement par fluvoxamine

L'arrêt du traitement par fluvoxamine (particulièrement en cas d'arrêt brutal) induit fréquemment la survenue de symptômes de sevrage.

Les réactions les plus fréquemment rapportées incluent les symptômes suivants : étourdissements, troubles sensoriels (incluant des paresthésies, des troubles visuels et des sensations de choc électrique), troubles du sommeil (incluant une insomnie et des rêves intenses), agitation et anxiété, irritabilité, confusion, instabilité émotionnelle, nausées et/ou vomissements, diarrhée, sueurs, palpitations, céphalées et tremblements. Généralement, ces symptômes sont légers à modérés et spontanément résolutifs mais chez certains patients, ils peuvent s'avérer sévères et/ou prolongés. Lorsque l'administration de fluvoxamine ne s'avère plus nécessaire, il est donc conseillé d'arrêter le traitement en réduisant progressivement la dose (voir rubriques 4.2 et 4.4).

#### Population pédiatrique

Au cours d'une étude de 10 semaines contrôlée contre placebo chez des enfants et des adolescents souffrant de TOC, les effets indésirables fréquemment rapportés, ayant une incidence plus élevée que le placebo, ont été les suivants: insomnie, asthénie, agitation, hypercinésie, somnolence et dyspepsie. Les effets indésirables sévères relevés dans cette étude ont été: l'agitation et l'hypomanie. On a signalé des convulsions chez des enfants et des adolescents durant l'emploi en dehors des études cliniques.

#### Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via:

### **Belgique**

Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé (AFMPS) – Division Vigilance – Boîte Postale 97 – B-1000 Bruxelles Madou  
Site internet: [www.notifieruneffetindesirable.be](http://www.notifieruneffetindesirable.be)

### **Luxembourg**

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy  
Bâtiment de Biologie Moléculaire et de Biopathologie (BBB)  
CHRU de Nancy – Hôpitaux de Brabois  
Rue du Morvan  
54511 Vandoeuvre Les Nancy Cedex  
Tél.: (+33) 3 83 65 60 85 / 87  
Fax: (+33) 3 83 65 61 33  
E-mail: [crpv@chru-nancy.fr](mailto:crpv@chru-nancy.fr)

ou

Direction de la Santé  
Division de la Pharmacie et des Médicaments  
Allée Marconi – Villa Louvigny  
L-2120 Luxembourg  
Tél.: (+352) 2478 5592  
Fax: (+352) 2479 5615  
E-mail: [pharmacovigilance@ms.etat.lu](mailto:pharmacovigilance@ms.etat.lu)

Lien pour le formulaire: <http://www.sante.public.lu/fr/politique-sante/ministere-sante/direction-sante/div-pharmacie-medicaments/index.html>

## **4.9 Surdosage**

### *Symptômes*

Les symptômes sont e.a. des douleurs gastro-intestinales (nausées, vomissements et diarrhée), de la somnolence et des vertiges. Des symptômes cardiaques (tachycardie, bradycardie, hypotension), des troubles hépatiques, des convulsions et des cas de coma ont été également observés.

La fluvoxamine possède une grande marge de sécurité en cas de surdosage. Depuis son introduction sur le marché, il a extrêmement rarement été fait état de décès dus uniquement à un surdosage de fluvoxamine. La dose de fluvoxamine la plus élevée constatée jamais prise par un patient s'élève à 12 grammes. Ce patient s'est entièrement rétabli. Des complications plus sérieuses ont été de temps en temps signalées dans des cas de surdosage prémédité de fluvoxamine en association à d'autres médicaments.

### *Traitement*

Il n'existe pas d'antidote spécifique pour la fluvoxamine. En cas de surdosage, il convient de vider l'estomac aussi vite que possible après la prise du comprimé et de donner un traitement symptomatique. On conseille également l'emploi répété de charbon médical, le cas échéant, associé à un laxatif osmotique. Une diurèse ou une dialyse forcée n'aura probablement pas d'effet positif.

## 5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

### 5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Groupe pharmacothérapeutique: Psychoanaleptiques, Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine, code ATC: N06AB08.

Le mécanisme d'action de la fluvoxamine est probablement lié à l'inhibition sélective de la recapture de la sérotonine dans les neurones du cerveau. L'influence des processus noradrénergiques est minime. Dans les études des relations avec les récepteurs, la fluvoxamine n'a présenté pratiquement aucune affinité aux récepteurs alpha-adrénergiques, bêta-adrénergiques, histaminergiques, cholinergiques lors d'une liaison avec la muscarine, dopaminergiques ou sérotoninergiques.

Dans une étude contrôlée contre placebo effectuée sur 120 patients souffrant de TOC, âgés entre 8 et 17 ans, on a constaté chez tous, après 10 semaines, une nette amélioration statistique grâce à la fluvoxamine. Une analyse ultérieure dans un sous-groupe a montré une amélioration du résultat C-YBOCS chez les enfants, alors qu'aucun effet n'était démontré chez les adolescents. La dose moyenne s'est élevée à, respectivement, 158 mg et 168 mg/jour.

#### *Dose-réponse*

Aucune étude clinique officielle n'a été menée au sujet de la dose-réponse pour la fluvoxamine. Cependant, selon les expériences cliniques une titration ascendante de la dose peut être bénéfique pour certains patients.

### 5.2 Propriétés pharmacocinétiques

#### Absorption

Après administration orale, la fluvoxamine est entièrement assimilée. Les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes dans les 3 à 8 heures qui suivent la prise de la dose. La disponibilité biologique absolue moyenne s'élève à 53 %, suite au métabolisme de premier passage.

La pharmacocinétique de fluvoxamine n'est pas influencée par la prise simultanée d'aliments.

#### Distribution

La liaison protéique plasmatique *in vitro* de la fluvoxamine s'élève à 80 %. Le volume de distribution chez l'homme s'élève à 25 l/kg.

#### Biotransformation

La fluvoxamine est métabolisée dans une grande mesure par le foie. Bien que le CYP2D6 *in vitro* soit l'iso-enzyme le plus important qui soit concerné lors du métabolisme de la fluvoxamine, les concentrations plasmatiques pour le CYP2D6 chez les personnes qui métabolisent lentement ne sont pas beaucoup plus élevées que chez celles qui métabolisent rapidement.

La demi-vie plasmatique moyenne s'élève à environ 13 à 15 heures après une administration unique et est un peu plus longue (17 à 22 heures) en administration répétée lorsque les concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre sont habituellement atteints en 10 à 14 jours.

La fluvoxamine est dans une grande mesure transformée dans le foie, principalement via la déméthylation oxydative, jusqu'à neuf métabolites au moins qui sont évacués par les reins. Les deux principaux métabolites ont présenté une activité pharmacologique négligeable. On ne s'attend pas à ce que les autres métabolites soient pharmacologiquement actifs. La fluvoxamine est un puissant inhibiteur du CYP1A2 et CYP2C19. Une inhibition modérée a été trouvée pour CYP2C, CYP2D6 et CYP3A4.

La fluvoxamine a des doses uniques linéaires en pharmacocinétique. Les concentrations à l'état d'équilibre sont plus élevées que celles obtenues des données posologiques uniques et sont disproportionnellement plus élevées en cas de doses quotidiennes plus élevées.

#### Groupes de patients particuliers

Les pharmacocinétiques de la fluvoxamine chez des adultes sains, des patients plus âgés et des patients souffrant d'insuffisance rénale sont identiques. Le métabolisme de la fluvoxamine diminue chez les patients souffrant d'une maladie hépatique.

Les concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre de la fluvoxamine ont été deux fois plus importantes chez les enfants (entre 6 et 11 ans) que chez les adolescents (entre 12 et 17 ans). Les concentrations plasmatiques chez les adolescents sont semblables à celles des adultes.

### **5.3 Données de sécurité préclinique**

#### Carcinogénèse et mutagenèse

On n'a constaté aucune cancérogénèse ou mutagénicité avec la fluvoxamine.

#### Fertilité et toxicité sur les fonctions de reproduction

Les données sur la fécondité masculine et féminine chez l'animal ont révélé une diminution de la reproduction, du nombre de spermatozoïdes et de l'indice de fécondité et une augmentation du poids des ovaires à des concentrations supérieures à celles observées chez l'homme. Les effets ont été observés à des expositions > deux fois plus élevées que l'exposition à la dose thérapeutique maximale. Comme il n'y a aucune marge de sécurité entre l'exposition à la NOAEL dans les études sur la reproduction et l'exposition à la dose thérapeutique maximale, un risque pour les patients ne peut être exclu.

Des études de toxicité sur les fonctions de reproduction réalisées chez le rat ont révélé que la fluvoxamine est toxique pour l'embryon (augmentation des décès embryonnaires et fœtaux [résorptions], augmentation des anomalies oculaires fœtales [plissement de la rétine], diminution du poids foetal et retard de l'ossification). Il est probable que les effets sur le poids foetal et l'ossification sont secondaires à une toxicité maternelle (diminution du poids maternel et prise de poids).

Au cours d'études pré- et postnatales, une incidence plus élevée de mortalité périnatale a également été observée chez les jeunes. On ignore la marge de sécurité pour la toxicité sur les fonctions de reproduction.

#### Dépendance physique et psychologique

Les risques d'abus, de tolérance et de dépendance physique ont été étudiés sur un modèle de primate non humain. Le phénomène de dépendance n'a pas été démontré.

## **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

#### Noyau du comprimé

Amidon de maïs

Mannitol

Amidon prégélatinisé

Silice colloïdale anhydre

Fumarate de stéaryle sodique

#### Pelliculage

Macrogol 6000

Talc

Dioxyde de titane (E 171)

Hypromellose

### **6.2 Incompatibilités**

Sans objet.

### **6.3 Durée de conservation**

3 ans.

### **6.4 Précautions particulières de conservation**

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C. A conserver dans l'emballage extérieur d'origine.

### **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Plaquettes en PVC/PVDC/Al; emballages de 10, 15, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 100, 250, 1000 comprimés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

### **6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation**

Pas d'exigences particulières.

## **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

EG (Eurogenerics) SA

Esplanade Heysel b22

1020 Bruxelles

**8. NUMERO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

BE221164

**9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION**

Date de première autorisation: 05 mars 2001

Date de dernier renouvellement: 03 avril 2009

**10. DATE D'APPROBATION/DE MISE A JOUR DU TEXTE**

Date d'approbation du texte: 10/2022.

Date de mise à jour du texte: 07/2022.