ANSM - Mis à jour le : 15/02/2024

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

FLUVOXAMINE VIATRIS 100 mg, comprimé pelliculé sécable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Maléate de fluvoxamine ..... 100,00 mg

Pour un comprimé pelliculé sécable.

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

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé sécable.

Le comprimé peut être divisé en deux doses égales.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

- Episode dépressif majeur.
- Troubles obsessionnels compulsifs (TOC).

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

Dépression

Adulte

La posologie recommandée est de 100 mg par jour. Le traitement sera débuté à la dose de 50 mg ou 100 mg, en une prise le soir. La posologie doit être revue et ajustée si nécessaire au cours des 3 à 4 premières semaines de traitement et par la suite si cela est cliniquement justifié. Bien qu'il existe un risque plus élevé d'effets indésirables à des doses supérieures, et en cas de réponse insuffisante après plusieurs semaines à la dose recommandée, certains patients peuvent tirer bénéfice d'une augmentation progressive de dose jusqu'à un maximum de 300 mg par jour (voir rubrique 5.1). Des doses allant jusqu'à 150 mg peuvent être administrées en une seule prise, de préférence le soir. Si la dose totale journalière est supérieure à 150 mg une répartition en deux ou trois prises est conseillée. Les ajustements posologiques doivent être faits avec prudence et adaptés au cas par cas pour maintenir le patient à la posologie minimale

efficace.

Les patients souffrant de dépression doivent être traités pendant une période suffisante d'au moins 6 mois afin d'assurer la disparition des symptômes.

Population pédiatrique

FLUVOXAMINE VIATRIS 100 mg, comprimé pelliculé sécable est déconseillé chez l'enfant et l'adolescent de moins de 18 ans pour le traitement de l'épisode dépressif majeur.

L'efficacité et la sécurité d'emploi de FLUVOXAMINE VIATRIS 100 mg, comprimé pelliculé sécable n'ont pas été démontrées dans la population pédiatrique pour le traitement de l'épisode dépressif majeur (voir rubrique 4.4).

Troubles obsessionnels compulsifs

Adulte

La posologie recommandée est comprise entre 100 et 300 mg par jour. Le traitement sera débuté à la dose de 50 mg par jour.

Bien qu'il existe un risque plus élevé d'effets indésirables à des doses supérieures, et en cas de réponse insuffisante après plusieurs semaines à la dose recommandée, certains patients peuvent tirer bénéfice d'une augmentation progressive de dose jusqu'à un maximum de 300 mg par jour (voir rubrique 5.1). Des doses allant jusqu'à 150 mg peuvent être administrées en une seule prise, de préférence le soir.

Si la dose totale journalière est supérieure à 150 mg, une répartition en deux ou trois prises est conseillée. En cas de réponse thérapeutique satisfaisante, le traitement pourra être poursuivi à une posologie adaptée individuellement.

Bien qu'aucune étude n'ait établi quelle était la durée optimale de traitement par la fluvoxamine, les TOCs constituent une pathologie chronique, et il est raisonnable d'envisager la poursuite du traitement au-delà de 10 semaines chez les patients répondeurs. Les ajustements posologiques doivent être faits avec prudence et adaptés au cas par cas, pour maintenir le patient à la posologie minimale efficace. La nécessité de poursuivre le traitement doit être réévaluée périodiquement. Certains cliniciens préconisent l'association d'une psychothérapie comportementale chez les patients répondeurs au traitement médicamenteux.

L'efficacité à long terme (plus de 24 semaines) n'a pas été démontrée dans le traitement des TOCs.

Population pédiatrique

Chez l'enfant de plus de 8 ans et l'adolescent, existent des données limitées à des posologies allant jusqu'à 100 mg par jour en deux prises pendant 10 semaines. La posologie initiale est de 25 mg par jour. Elle sera augmentée tous les 4 à 7 jours par paliers de 25 mg en fonction de la tolérance jusqu'à obtention de la dose minimale efficace. La posologie maximale chez l'enfant est de 200 mg par jour (voir rubriques 5.1 et 5.2 pour plus d'information). Si la dose totale journalière est supérieure à 50 mg, une administration en deux prises est conseillée. Si les doses des deux prises ne sont pas égales, la dose la plus importante devra être prise au coucher.

Symptômes de sevrage observés lors de l'arrêt de la fluvoxamine

Un arrêt brutal du traitement doit être évité. Lors de l'arrêt du traitement par la fluvoxamine, la posologie doit être progressivement diminuée sur une durée d'au moins une à deux semaines afin de diminuer le risque de réaction de sevrage (voir rubriques 4.4 et 4.8). La survenue de

symptômes gênants après la diminution de dose ou à l'arrêt du traitement pourra nécessiter la reprise de la dose précédemment prescrite. Le médecin pourra ensuite reprendre la décroissance posologique à un rythme plus progressif.

Insuffisant hépatique ou rénal

Chez les patients insuffisants hépatiques ou rénaux le traitement doit être débuté à faible dose et une surveillance accrue est nécessaire.

Mode d'administration

Les comprimés de fluvoxamine doivent être avalés avec de l'eau sans être croqués.

4.3. Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- La fluvoxamine est contre-indiquée en association avec la tizanidine et les inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) (voir rubriques 4.4 et 4.5).
- Le traitement par la fluvoxamine peut être débuté :
  - deux semaines après l'arrêt d'un IMAO irréversible, ou
  - le lendemain de l'arrêt d'un IMAO réversible (par exemple : moclobémide, linézolide).

Un délai d'au moins une semaine doit être respecté entre l'arrêt de la fluvoxamine et le début du traitement par un IMAO.

Voir la rubrique 4.4 pour les précautions à prendre dans le cas exceptionnel où le linézolide doit être pris en association avec la fluvoxamine.

Les comprimés de FLUVOXAMINE VIATRIS 100 mg, comprimé pelliculé sécable ne doivent pas être utilisés en combinaison avec le pimozide (voir la rubrique 4.5).

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Suicide/idées suicidaires ou aggravation clinique

La dépression est associée à un risque accru d'idées suicidaires, d'auto-agression et de suicide (comportement de type suicidaire). Ce risque persiste jusqu'à obtention d'une rémission significative.

L'amélioration clinique pouvant ne pas survenir avant plusieurs semaines de traitement, les patients devront être surveillés étroitement jusqu'à obtention de cette amélioration. L'expérience clinique montre que le risque suicidaire peut augmenter en tout début de rétablissement.

Les autres troubles psychiatriques dans lesquels FLUVOXAMINE VIATRIS 100 mg, comprimé pelliculé sécable est prescrit peuvent également être associés à un risque accru de comportement suicidaire. De plus, ces troubles peuvent être associés à un épisode dépressif majeur. Les mêmes précautions d'emploi que celles mentionnées pour les patients souffrant d'épisodes dépressifs majeurs devront donc être appliquées aux patients présentant d'autres troubles psychiatriques.

Les patients ayant des antécédents de comportement de type suicidaire ou ceux exprimant des idées suicidaires significatives avant de débuter le traitement présentent un risque plus élevé de

survenue d'idées suicidaires ou de comportements de type suicidaire, et doivent faire l'objet d'une surveillance étroite pendant le traitement.

Jeunes adultes (18 à 24 ans)

Une méta-analyse d'essais cliniques contrôlés *versus* placebo sur l'utilisation d'antidépresseurs chez l'adulte présentant des troubles psychiatriques a montré une augmentation du risque de comportement de type suicidaire chez les patients de moins de 25 ans traités par antidépresseurs par rapport à ceux recevant un placebo. Une surveillance étroite des patients, et en particulier de ceux à haut risque, devra accompagner le traitement médicamenteux, particulièrement au début du traitement et lors des changements de dose.

Les patients (et leur entourage) devront être avertis de la nécessité de surveiller la survenue d'une aggravation clinique, l'apparition d'idées/comportements suicidaires et tout changement anormal du comportement et de prendre immédiatement un avis médical si ces symptômes survenaient.

Population pédiatrique

L'utilisation de la fluvoxamine est déconseillée chez les enfants et adolescents de moins de 18 ans, à l'exception des patients présentant des 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 tolérance à long terme chez l'enfant et l'adolescent concernant la croissance, la maturation et le développement cognitif et comportemental.

Sujet âgé

Les données chez le sujet âgé ne montrent pas de différence cliniquement significative par rapport à l'adulte plus jeune en ce qui concerne les posologies habituelles. Cependant, chez le sujet âgé, l'adaptation posologique sera faite avec prudence et l'augmentation posologique sera plus lente.

Insuffisant hépatique ou rénal

Chez les insuffisants hépatiques ou rénaux, le traitement doit être débuté à faible dose et une surveillance étroite est nécessaire.

Le traitement par la fluvoxamine a été rarement associé à une augmentation des enzymes hépatiques accompagnée généralement de symptômes cliniques. Dans ce cas, le traitement doit être arrêté.

Symptômes de sevrage à l'arrêt du traitement par fluvoxamine

Les symptômes de sevrage à l'arrêt du traitement sont fréquents, particulièrement en cas d'interruption brutale (voir rubrique 4.8). Au cours des essais cliniques, des effets indésirables ont été observés lors de l'arrêt du traitement chez environ 12 % des patients traités par la fluvoxamine ; l'incidence chez les patients recevant un placebo est similaire. Le risque de symptômes de sevrage peut dépendre de plusieurs facteurs, dont la durée du traitement, la posologie et l'importance relative de la diminution de dose.

Les symptômes les plus fréquemment rapportés lors de l’arrêt du traitement incluent : sensations vertigineuses, troubles sensoriels (incluant paresthésies, troubles visuels et sensations à type de décharge électrique), troubles du sommeil (incluant insomnie et rêves intenses), agitation, irritabilité, confusion, labilité émotionnelle, maux de tête, nausées et/ou vomissements et diarrhée, hypersudation et palpitations, tremblement et anxiété (voir rubrique 4.8).

Généralement, ces évènements sont d'intensité légère à modérée, mais ils peuvent être d'intensité plus sévère chez certains patients. Ils surviennent généralement dans les premiers jours suivant l'arrêt du traitement, mais quelques très rares cas ont été rapportés chez des patients ayant accidentellement sauté une prise. Généralement, ces symptômes sont spontanément résolutifs en 2 semaines même si, chez certaines personnes, ils peuvent se prolonger (2-3 mois, voire plus). Il est donc conseillé de diminuer progressivement la dose de fluvoxamine sur une période de plusieurs semaines ou mois, selon les besoins du patient (voir rubrique 4.2).

Affections psychiatriques

La fluvoxamine doit être utilisée avec précaution chez les patients présentant des antécédents de manie/hypomanie. La fluvoxamine doit être arrêtée chez tout patient entrant en phase maniaque.

Akathisie/agitation psychomotrice

L'utilisation de la fluvoxamine a été associée à l'apparition d'akathisie, caractérisée par un sentiment désagréable ou pénible d'agitation, et par le besoin de bouger souvent, accompagné d'une impossibilité à rester assis ou debout tranquillement. Ces symptômes surviennent plutôt au cours des premières semaines de traitement. Chez les patients développant ces symptômes, une augmentation de posologie peut être préjudiciable.

Affections du système nerveux central

Bien que les études chez l'animal n'aient pas montré de propriétés proconvulsivantes de la fluvoxamine, ce médicament doit être utilisé avec précaution chez les patients présentant des antécédents de troubles convulsifs. La fluvoxamine doit être évitée en cas d'épilepsie instable. Les patients présentant une épilepsie bien contrôlée doivent être étroitement surveillés. Le traitement par fluvoxamine doit être arrêté en cas de survenue d'une crise convulsive ou en cas d'augmentation de la fréquence des crises.

L'apparition d'un syndrome sérotoninergique ou d'événements évoquant un syndrome malin des neuroleptiques a été observée dans de rares cas lors d'un traitement par la fluvoxamine, notamment lors d'association avec d'autres médicaments sérotoninergiques et/ou neuroleptiques ou lors d’association avec la buprénorphine ou un médicament associant buprénorphine/naloxone.

Comme ces syndromes peuvent engager le pronostic vital du patient, leur survenue impose l'arrêt du traitement par fluvoxamine (ces syndromes sont caractérisés par la présence concomitante de symptômes tels que hyperthermie, rigidité, myoclonie, dysfonctionnement du système nerveux autonome avec possible fluctuation rapide des constantes vitales, altération de l'état mental incluant confusion, irritabilité, agitation extrême évoluant vers un délire et coma) et un traitement symptomatique d'appoint doit être instauré.

Dans des circonstances exceptionnelles, le linézolide (un antibiotique qui est un IMAO réversible non sélectif relativement faible) peut être donné en association avec la fluvoxamine sous réserve que des équipements soient disponibles pour une observation étroite, la prise en charge d’un syndrome sérotoninergique et le contrôle de la pression artérielle (voir rubriques 4.3 et 4.5). Si

des symptômes apparaissent, le médecin doit envisager d'arrêter soit l'un soit les deux traitements.

Troubles du métabolisme et de la nutrition

Comme avec les autres ISRS, une hyponatrémie a été rarement rapportée et semble réversible à l'arrêt de la fluvoxamine. Quelques cas sont sans doute à rapporter à un syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique. La plupart des cas rapportés concernaient des patients âgés.

La glycémie peut être perturbée (par exemple hyperglycémie, hypoglycémie, diminution de la tolérance au glucose), particulièrement en tout début de traitement. Il peut donc être nécessaire d'adapter la posologie des médicaments antidiabétiques quand la fluvoxamine est administrée à des patients ayant des antécédents connus de diabète.

Affections oculaires

Comme avec d'autres ISRS, une mydriase a été rapportée chez des patients traités par fluvoxamine. Par conséquent, la fluvoxamine doit être prescrite avec prudence chez les patients présentant une augmentation de la pression intra-oculaire ou un risque de glaucome aigu à angle fermé.

Affections hématologiques

Les accidents hémorragiques suivants ont été rapportés avec les ISRS : saignements gastro-intestinaux, hémorragie gynécologique et autres saignements cutanés ou muqueux. Une attention particulière est recommandée chez les patients prenant des ISRS, notamment chez les sujets âgés et ceux qui prennent en même temps des médicaments connus pour agir sur la fonction plaquettaire (par exemple, les antipsychotiques atypiques et les phénothiazines, la plupart des antidépresseurs tricycliques, l'acide acétylsalicylique, les AINS) ou les médicaments qui augmentent le risque de saignement, ainsi que chez les patients présentant des antécédents de saignements ou chez les patients prédisposés (comme en cas de thrombocytopénie ou de trouble de la coagulation).

Les ISRS et IRSNA peuvent augmenter le risque d'hémorragie du post-partum (voir rubriques 4.6, 4.8).

Affections cardiaques

La fluvoxamine ne doit pas être administrée en association à la terfénadine, à l'astémizole ou au cisapride, car l'augmentation résultante des concentrations plasmatiques de ces trois médicaments majore le risque d'allongement de l'intervalle QT/Torsade de Pointes.

En l'absence d'expérience clinique, une attention particulière est recommandée en cas de post-infarctus du myocarde immédiat.

Effets cutanés

Des réactions cutanées graves, dont certaines d'évolution fatale, incluant érythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson et nécrolyse épidermique toxique ont été rapportées en association avec la fluvoxamine (voir rubrique 4.8). Il semble que le patient est à haut risque de développer ces réactions en début de traitement. Si des réactions cutanées apparaissent, la fluvoxamine doit être arrêtée immédiatement et le patient doit être étroitement surveillé.

Electro-convulsivothérapie

En raison d'une expérience clinique limitée, la prudence est de mise lors de l'association de fluvoxamine et d'électro-convulsivothérapie.

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 du CYP 2C19

Le clopidogrel étant métabolisé en métabolite actif partiellement par le CYP2C19, l'utilisation de la fluvoxamine, qui inhibe l'activité de cette enzyme, pourrait entraîner une diminution des taux du métabolite actif du clopidogrel. La pertinence clinique de cette interaction n'est pas connue. Par précaution, l'utilisation concomitante de la fluvoxamine n'est pas recommandée (voir rubrique 4.5).

Excipient

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

Une potentialisation des effets sérotoninergiques de la fluvoxamine peut être observée lors de l'association avec d'autres agents sérotoninergiques (y compris le tramadol, la buprénorphine, la buprénorphine/naloxone, les triptans, le linézolide, les ISRS et les préparations de millepertuis) et peut potentiellement engager le pronostic vital (voir aussi rubrique 4.4).

La fluvoxamine a été utilisée en association avec le lithium pour le traitement de patients dépressifs sévères et résistants aux traitements. Cependant, le lithium (et peut-être le tryptophane) augmente les effets sérotoninergiques de la fluvoxamine. L'association doit être réalisée avec précaution en cas de dépression sévère résistante au traitement.

L'association avec les anticoagulants oraux nécessite une surveillance accrue étant donné l'augmentation du risque d'hémorragie.

Comme pour tout médicament psychotrope, lors de la prise de fluvoxamine il est conseillé d'éviter la consommation d'alcool.

Inhibiteurs de la monoamine oxydase

La fluvoxamine ne doit pas être utilisée avec les IMAO, incluant le linézolide en raison du risque de syndrome sérotoninergique (voir aussi rubriques 4.3 et 4.4).

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

La fluvoxamine peut inhiber le métabolisme des médicaments métabolisés par certaines isoenzymes du cytochrome P450 (CYP). Une forte inhibition des CYP1A2 et CYP2C19 a été démontrée dans les études *in vitro* et *in vivo.* Les CYP2C9, CYP2D6 et CYP3A4 sont inhibés dans une moindre mesure. En cas d'association, les concentrations plasmatiques de la substance active ou du métabolite actif des médicaments dont le métabolisme dépend en grande partie de ces isoenzymes peuvent être augmentés.

En cas de pro-drogues qui sont activées par les CYP mentionnés ci-dessus, tel que le clopidogrel, les concentrations plasmatiques de la substance active ou du métabolite actif peuvent être plus faibles en cas d'association avec la fluvoxamine. Par précaution, l'utilisation concomitante de la fluvoxamine et du clopidogrel n'est pas recommandée.

Le traitement concomitant de la fluvoxamine avec ces médicaments doit être initié ou ajusté aux doses les plus faibles recommandées. Les concentrations plasmatiques, les effets ou les réactions indésirables des médicaments co-administrés doivent être surveillés et leur posologie réduite, si nécessaire. Cela est particulièrement important pour les médicaments ayant une marge thérapeutique étroite.

Médicaments ayant une marge thérapeutique étroite

L'administration concomitante de fluvoxamine et de médicaments ayant une marge thérapeutique étroite (comme la tacrine, la théophylline, la méthadone, la méxilétine, la phénytoïne, la carbamazépine et la ciclosporine), nécessite une surveillance accrue si ces médicaments sont métabolisés exclusivement ou par une association de CYP inhibés par la fluvoxamine.

Si nécessaire, un ajustement de la dose de ces médicaments est recommandé.

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

En association avec la fluvoxamine, il a été décrit une augmentation des concentrations plasmatiques des médicaments métabolisés principalement par le cytochrome P450 1A2, comme certains antidépresseurs tricycliques (ex. clomipramine, imipramine, amitriptyline) ou certains antipsychotiques (ex. clozapine, olanzapine, quétiapine). Par conséquent, lors de l'instauration d'un traitement par fluvoxamine, une diminution de la posologie de ces médicaments devrait être envisagée.

Les niveaux plasmatiques des benzodiazépines métabolisées par oxydation (ex. triazolam, midazolam, alprazolam et diazépam) peuvent augmenter en cas de co-administration avec la fluvoxamine. La dose de ces benzodiazépines doit alors être réduite.

En association avec la fluvoxamine, les concentrations plasmatiques du ropinirole pouvant augmenter, avec risque de surdosage, une surveillance et une diminution de la posologie du ropinirole pendant le traitement par la fluvoxamine et après son interruption peut être nécessaire.

En association avec la fluvoxamine, les concentrations plasmatiques de propranolol augmentent, il peut donc être nécessaire de diminuer la posologie de ce dernier.

L'association à la fluvoxamine a entraîné une augmentation significative des concentrations plasmatiques de warfarine et un allongement du temps de prothrombine.

Cas d'augmentation d'effets indésirables

Des cas isolés de toxicité cardiaque ont été rapportés lors de l'association de la thioridazine à la fluvoxamine.

Les concentrations plasmatiques de caféine peuvent augmenter en cas d'administration concomitante de fluvoxamine. Ainsi, les patients consommant des quantités importantes de boissons contenant de la caféine doivent diminuer leur apport si des effets indésirables liés à la caféine sont observés (tels que tremblements, palpitations, nausées, agitation, insomnie).

Terfénadine, astémizole, cisapride, sildénafil : voir aussi rubrique 4.4.

La fluvoxamine n'affecte pas les concentrations plasmatiques de digoxine.

La fluvoxamine n'affecte pas les concentrations plasmatiques de l'aténolol.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Des données épidémiologiques suggèrent que l'utilisation d'inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) pendant la grossesse, en particulier en fin de grossesse, pourrait augmenter le risque d'hypertension artérielle pulmonaire persistante (HTAP) du nouveau-né. Le risque observé a été d'environ 5 cas pour 1 000 grossesses. Dans la population générale, le risque d'HTAP est de 1 à 2 cas pour 1 000 grossesses.

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/IRSNA dans le mois précédant la naissance (voir rubriques 4.4, 4.8).

Les études de toxicité sur la reproduction chez l'animal ont montré une augmentation de l'embryotoxicité (mort embryo-fœtale, anomalies oculaires fœtales) liée au traitement. La pertinence de ces données pour l'Homme n'est pas connue. La marge de sécurité en toxicité sur la reproduction est inconnue (voir rubrique 5.3).

La fluvoxamine ne doit pas être utilisée pendant la grossesse, sauf si l'état clinique de la femme nécessite un traitement par fluvoxamine.

Des cas isolés de syndrome de sevrage ont été décrits chez le nouveau-né après utilisation de fluvoxamine en fin de la grossesse.

Certains nouveau-nés ont présenté des difficultés à se nourrir et/ou à respirer, des convulsions, une température instable, 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 constants après exposition aux ISRS pendant le troisième trimestre. Une hospitalisation prolongée peut être nécessaire.

Allaitement

La fluvoxamine passe en petite quantité dans le lait maternel. Ce médicament ne doit donc pas être utilisé pendant l'allaitement.

Fertilité

Les études de toxicité sur la reproduction chez l'animal ont montré que la fluvoxamine diminue la fécondité masculine et féminine. La marge de sécurité de cet effet n'a pas été identifiée. La pertinence de ces résultats pour l'Homme n'est pas connue (voir rubrique 5.3).

Les données chez l'animal ont montré que la fluvoxamine pourrait affecter la qualité du sperme (voir rubrique 5.3).

Des cas rapportés chez l'homme traité par ISRS ont montré que l'effet sur la qualité du sperme est réversible. L'impact sur la fécondité humaine n'a pas été observé à ce jour.

La fluvoxamine ne doit pas être utilisée chez les patientes qui tentent de concevoir, sauf si l'état clinique de la patiente nécessite un traitement par la fluvoxamine.

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

La fluvoxamine, à des posologies inférieures à 150 mg par jour a peu ou pas d'effet sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines. Aucun effet sur les capacités psychomotrices associées à la conduite ou à l'utilisation de machines n'a été montré chez les volontaires sains. Cependant, des cas de somnolence ont été rapportés pendant le traitement par la fluvoxamine. En conséquence, il est recommandé d'être prudent jusqu'à ce que la

tolérance individuelle au médicament soit connue.

4.8. Effets indésirables

Les effets indésirables, observés au cours des études cliniques aux fréquences mentionnées ci? dessous, sont souvent en rapport avec la maladie sous-jacente et ne sont pas forcément consécutifs au traitement.

Estimation de la fréquence : très fréquent (? 1/10), fréquent (? 1/100, 1/10), peu fréquent (? 1/1 000, 1/100), rare (? 1/10 000, 1/1 000), très rare (1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Classe anatomico-fonctionnelle (MedDRA)	Fréquents	Peu fréquents	Rares	Très rares	Fréquence indéterminée
Affections endocriniennes					Hyperprolactinémie, sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique (SIADH)
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Anorexie				Hyponatrémie, prise de poids, perte de poids
Affections psychiatriques		Hallucinations, état confusionnel, comportement agressif	Manie		Idées suicidaires (voir rubrique 4.4)
Affections du système nerveux	Agitation, nervosité, anxiété, insomnie, somnolence, tremblements, céphalées, sensations vertigineuses	Syndrome extrapyramidal, ataxie	Convulsions		Un syndrome sérotoninergique, des évènements évoquant un syndrome malin des neuroleptiques, des paresthésies, une dysgueusie et un SIADH ont été rapportés (voir rubrique 4.4) Agitation psychomotrice/akathisie (voir rubrique 4.4)
Affections oculaires					Glaucome, mydriase
Affections rénales et urinaires					Troubles de la miction (incluant rétention urinaire, incontinence urinaire, pollakiurie, nycturie et énurésie)
Affections cardiaques	Palpitations/ tachycardie				
Affections vasculaires		Hypotension (orthostatique)			Hémorragie (par exemple, hémorragie gastro-intestinale, hémorragie gynécologique, ecchymoses, purpura)

Affections gastro-intestinales	Douleur abdominale, constipation, diarrhée, bouche sèche, dyspepsie, nausées, vomissements			
Affections hépatobiliaires			Anomalies de la fonction hépatique	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Hyperhidrose, sueurs	Réactions d'hypersensibilité cutanées (incluant œdème de Quincke, rash, prurit)	Réactions de photosensibilité	Syndrome de Stevens-Johnson***/nécrolyse épidermique toxique ***, érythème polymorphe***
Affections musculo-squelettiques, du tissu conjonctif et des os		Arthralgies, myalgies		**Fractures osseuses
Affections des organes de reproduction et du sein		Ejaculation anormale (retardée)	Galactorrhée	Anorgasmie, troubles des règles (tels que aménorrhée, hypoménorrhée, métrorragie, ménorragie), hémorragie du post-partum****
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Asthénie, malaise			Réactions de sevrage incluant des réactions de sevrage chez le nouveau-né (voir rubrique 4.6)

* Les symptômes les plus fréquemment rapportés lors d'un traitement par la fluvoxamine sont des nausées, parfois accompagnées de vomissements. Cet effet indésirable diminue généralement au cours des deux premières semaines de traitement.

** Effet de classe : des études épidémiologiques, réalisées principalement chez des patients âgés de 50 ans et plus, montrent un risque accru de fractures osseuses chez les patients recevant des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) ou des antidépresseurs tricycliques. Le mécanisme conduisant à ce risque est inconnu.

*** Fréquence estimée des effets indésirables rapportés lors de la surveillance après commercialisation, non observés dans les études cliniques contrôlée contre placebo.

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

Des cas d'idées et de comportements suicidaires ont été rapportés durant le traitement par la fluvoxamine ou peu après son arrêt (voir rubrique 4.4).

Symptômes de sevrage à l'arrêt du traitement par fluvoxamine

L'arrêt du traitement par la fluvoxamine, particulièrement quand il est brutal, entraîne fréquemment des symptômes de sevrage.

Les réactions les plus fréquemment rapportées sont : sensations vertigineuses, troubles sensoriels (incluant paresthésies, troubles visuels et sensations à type de décharge électrique), troubles du sommeil (incluant insomnie et rêves intenses), agitation ou anxiété, irritabilité, confusion, labilité émotionnelle, nausées et/ou vomissements et diarrhée, hypersudation et

palpitations, céphalées et tremblements. Généralement, ces symptômes sont d'intensité légère à modérée et spontanément résolutifs ; cependant, chez certains patients, ils peuvent être sévères et/ou prolongés. Il est donc recommandé de diminuer progressivement les doses de fluvoxamine, lorsque le traitement n'est plus nécessaire (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Population pédiatrique

Dans une étude de dix semaines versus placebo menée chez l'enfant et l'adolescent souffrant de TOCs, les effets indésirables suivants ont été rapportés avec une incidence supérieure à celle sous placebo : insomnie, asthénie, agitation, hyperkinésie, somnolence et dyspepsie. Les effets indésirables graves de cette étude comportaient agitation et hypomanie. Hors essais cliniques, des convulsions ont été rapportées chez des enfants et des adolescents sous fluvoxamine.

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 le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : https://signalement.social-sante.gouv.fr/.

4.9. Surdosage

Symptômes

Les symptômes comprennent des troubles gastro-intestinaux (nausées, vomissements, diarrhées), une somnolence, des sensations vertigineuses. Ont également été rapportés : troubles cardiaques (tachycardie, bradycardie, hypotension), troubles de la fonction hépatique, convulsions et coma.

La fluvoxamine a une large marge de sécurité en cas de surdosage. Depuis son introduction sur le marché, des cas de décès attribués au surdosage en fluvoxamine seule ont été très rarement rapportés. La dose de fluvoxamine la plus élevée ingérée par un patient et qui a été documentée est de 12 grammes. Ce patient s'est complètement rétabli. Parfois, des complications plus sévères ont été observées en cas de surdosage délibéré en fluvoxamine associée à d'autres médicaments.

Traitement

Il n'existe pas d'antidote spécifique de la fluvoxamine. En cas de surdosage, un lavage gastrique associé à un traitement symptomatique doit être effectué dès que possible. L'administration répétée de charbon activé, si nécessaire associé à un laxatif osmotique, est également recommandée. Il est peu probable qu'une diurèse forcée ou une dialyse puissent être bénéfiques.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Antidépresseurs. Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine, code ATC : N06AB08.

Mécanisme d'action

Le mécanisme d'action de la fluvoxamine serait lié à l'inhibition sélective de la recapture de la sérotonine dans les neurones cérébraux. Il y a peu d'interférence avec les processus noradrénergiques. Des études relatives à la liaison au récepteur ont démontré que la fluvoxamine a peu d'affinité pour les récepteurs alpha-adrénergiques, bêta-adrénergiques, histaminergiques, muscariniques, cholinergiques, dopaminergiques ou sérotoninergiques.

Efficacité et sécurité clinique

Au cours d'une étude clinique versus placebo chez 120 patients atteints de TOC, âgés de 8 à 17 ans, une amélioration statistiquement significative a été observée dans la population totale en faveur de la fluvoxamine à 10 semaines. Une analyse complémentaire en sous-groupe a montré une amélioration sur l'échelle C-YBOC chez l'enfant alors que cet effet n'est pas observé chez l'adolescent. La dose moyenne était respectivement de 158 mg et 168 mg par jour.

Dose-réponse

Aucun essai clinique formel n'a été réalisé pour évaluer la relation dose-réponse de la fluvoxamine. Cependant, l'expérience clinique montre que l'augmentation des doses pourrait être bénéfique pour certains patients.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

La fluvoxamine est complètement absorbée après administration orale. Le pic de concentration plasmatique est atteint au bout de 3 à 8 heures. La biodisponibilité moyenne absolue est de 53 % en raison d'un effet de premier passage hépatique.

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

Distribution

In vitro, la liaison aux protéines plasmatiques est de 80 %. Le volume de distribution chez l'homme est de 25 l/kg.

Biotransformation

La fluvoxamine est fortement métabolisée par le foie. Bien que le CYP2D6 soit *in vitro* la principale isoenzyme impliquée dans le métabolisme de la fluvoxamine, les concentrations plasmatiques chez les sujets métaboliseurs lents du CYP2D6 ne sont pas beaucoup plus élevées que chez les sujets métaboliseurs rapides.

La demi-vie plasmatique moyenne observée après une prise unique est approximativement de 13 à 15 heures. Elle est plus longue (17 à 22 heures) en cas de prises répétées. L'état d'équilibre est atteint au bout de 10 à 14 jours d'administration.

La fluvoxamine subit une transformation hépatique intensive, principalement par déméthylation oxydative donnant lieu, au moins, à neuf métabolites excrétés par voie rénale. Les deux principaux métabolites ont montré une activité pharmacologique négligeable. Il n'est pas attendu d'activité pharmacologique des autres métabolites. La fluvoxamine est un inhibiteur puissant du CYP1A2 et du CYP2C19. Une inhibition modérée a été observée pour le CYP2C9, CYP2D6 et le CYP3A4.

La cinétique de la fluvoxamine après dose unique est linéaire. Les concentrations à l'équilibre sont plus élevées que celles calculées à partir des données « dose unique », et cette augmentation non proportionnelle est plus prononcée lors de doses journalières plus élevées.

Populations particulières

Les données pharmacocinétiques de la fluvoxamine sont identiques chez les adultes sains, les patients âgés et les insuffisants rénaux. Le métabolisme de la fluvoxamine est altéré chez les patients atteints d'une maladie hépatique.

Les concentrations plasmatiques de la fluvoxamine observées à l'équilibre sont deux fois plus élevées chez l'enfant (de 6 à 11 ans) que chez l'adolescent (de 12 à 17 ans). Les concentrations plasmatiques chez l'adolescent sont similaires à celles de l'adulte.

5.3. Données de sécurité préclinique

Carcinogénèse et mutagénèse

Il n'y a pas de preuves de carcinogénicité ou de mutagénicité avec la fluvoxamine.

Fertilité et toxicité sur la reproduction

Des études sur la fertilité chez l'animal mâle et femelle ont montré une réduction de la capacité d'accouplement, une diminution du nombre de spermatozoïdes et une diminution de l'index de fertilité, et une augmentation du poids des ovaires à un niveau d'exposition plus élevé que l'exposition humaine. Les effets ont été observés à des expositions deux fois plus élevées qu'aux expositions aux doses thérapeutiques maximales. Comme il n'y a pas de 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 le patient ne peut être exclu.

Les études de toxicité sur la reproduction chez le rat ont montré que la fluvoxamine est embryotoxique (augmentation de la mort embryo-fœtale [résorptions], augmentation des anomalies oculaires fœtales [rétine plissée], diminution du poids fœtal et retard d'ossification). Les effets sur le poids du fœtus et sur l'ossification semblent être secondaires à la toxicité touchant la mère (diminution du poids corporel maternel et de la prise de poids).

De plus, une augmentation de l'incidence de la mortalité périnatale de la progéniture a été observée dans des études pré et post-natales.

La marge de sécurité en termes de toxicité sur la reproduction est inconnue.

Dépendance physique et psychique

Le potentiel d'abus, de tolérance ou de dépendance physique a été étudié dans un modèle primate. Aucun phénomène de dépendance n'a été mis en évidence.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Noyau

Mannitol, amidon de maïs, amidon prégélatinisé, stéaryl fumarate de sodium, silice colloïdale anhydre.

Pelliculage

Talc, hypromellose, macrogol 6 000, dioxyde de titane (E 171).

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

4 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

15 comprimés pelliculés sécables sous plaquettes (PVC/PVDC/Aluminium).
100 comprimés pelliculés sécables sous plaquettes (PVC/PVDC/Aluminium).
Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d’élimination et de manipulation

Pas d’exigences particulières pour l’élimination.

7. TITULAIRE DE L’AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

VIATRIS SANTE
1 RUE DE TURIN
69007 LYON

8. NUMERO(S) D’AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

- 34009 356 470 8 5 : 15 comprimés pelliculés sécables sous plaquettes (PVC/PVDC/Aluminium).
- 34009 563 346 0 5 : 100 comprimés pelliculés sécables sous plaquettes (PVC/PVDC/Aluminium).

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L’AUTORISATION

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I.