

**COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**

Avis

5 octobre 2016

*fluvoxamine***FLOXYFRAL 50 mg, comprimé pelliculé sécable**

Boite de 30 comprimés (CIP : 34009 327 291 1 1)

**FLOXYFRAL 100 mg, comprimé pelliculé sécable**

Boite de 15 comprimés (CIP : 34009 331 983 1 2)

Laboratoire MYLAN MEDICAL SAS

Code ATC	<b>N06AB08 (Antidépresseur)</b>
Motif de l'examen	<b>Renouvellement de l'inscription</b>
Liste concernée	<b>Sécurité Sociale (CSS L.162-17)</b>
Indications concernées	<ul style="list-style-type: none"><li>- « Episode dépressif majeur (c'est à dire caractérisé)</li><li>- Troubles obsessionnels compulsifs (TOC) »</li></ul>

## 01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale (procédure de reconnaissance mutuelle) : FLOXYFRAL 50 mg : 02/05/1984 FLOXYFRAL 100 mg : 13/06/1989  Rectificatifs du RCP du 09/11/2011, 18/09/2013, 19/08/2015, 22/10/2015 (voir tableau en annexe)  Plan de Gestion des Risques mis en place 23/05/2014
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I
Classification ATC	2016 N            Système nerveux central N06        Psychoanaleptiques N06A      Antidépresseurs N06AB     Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine N06AB08   Fluvoxamine

## 02 CONTEXTE

Examen des spécialités FLOXYFRAL réinscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans par tacite reconduction à compter du 31/12/2011.

Dans son dernier avis de renouvellement du 7 septembre 2011, la Commission a considéré que le service médical rendu de FLOXYFRAL était important dans les indications de l'AMM.

## 03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

### 03.1 Indications thérapeutiques

- « Episode dépressif majeur (c'est à dire caractérisé)
- Troubles obsessionnels compulsifs (TOC) »

### 03.2 Posologie

**Chez l'adulte :**  
cf RCP.

**Chez l'Enfant/Adolescent**

*Dépression*

« FLOXYFRAL 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 FLOXYFRAL n'ont pas été démontrées dans cette population pour le traitement de l'épisode dépressif majeur (voir rubrique 4.4 du RCP). »

### *Troubles obsessionnels compulsifs*

« 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). 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. »

## **04** ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

---

### **04.1** Efficacité

Le laboratoire n'a fourni aucune nouvelle donnée clinique d'efficacité.

### **04.2** Tolérance

► Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (PSUR couvrant la période du 1<sup>er</sup> aout 2009 au 31 décembre 2015).

► De plus, un plan de gestion des risques a été mis en place le 23 mai 2014. Ce rapport met en évidence les risques importants identifiés suivants:

- Pensées et comportements suicidaires
- Syndrome sérotoninergique
- Syndrome de sevrage
- Interaction médicamenteuse avec certains médicaments métabolisés par le CYP
- Interaction médicamenteuse avec certains médicaments sérotoninergiques,

Les informations manquantes suivantes font aussi l'objet d'une surveillance :

- Utilisation chez l'enfant et l'adolescent dans la dépression,
- Utilisation au cours de la grossesse.

► Depuis la dernière soumission à la Commission, des modifications de RCP ont été réalisées, notamment concernant les rubriques :

- « 4.4 Mises en garde et précautions d'emploi » : perturbations du contrôle glycémique.
- « 4.8 Effets indésirables » avec l'ajout des effets suivants : hyperprolactinémie, trouble du cycle menstruel, glaucome, mydriase, augmentation du risque de fracture chez les personnes âgées, agression chez les adultes, désinhibition.
- « 4.6 Grossesse, Allaitement, Fertilité » : a été ajoutée l'augmentation du risque d'hypertension pulmonaire persistante chez le nouveau-né.
- « 4.3 Contre-indications » : ont été ajoutées les associations avec le linézolide.

► A ce jour, les données ne permettent pas d'exclure une association entre l'utilisation des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) et des inhibiteurs de la recapture (de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSNa) pendant la grossesse et l'apparition du risque de troubles du spectre de l'autisme chez des enfants exposés à ces antidépresseurs pendant la grossesse. Fin 2015, le *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee* (PRAC) a réalisé une revue des données disponibles concernant le risque de troubles neuro-développementaux, et notamment du spectre de l'autisme, chez les enfants exposés in utero à un ISRS ou à un IRSNa. L'ANSM maintient une surveillance renforcée de ce risque et a rappelé aux professionnels de santé que ces antidépresseurs ne doivent être utilisés pendant la grossesse que s'ils sont strictement nécessaires<sup>1</sup>.

---

<sup>1</sup> ANSM. Risque de troubles neuro-développementaux chez les enfants exposés in utero à certains antidépresseurs - Point d'information 2016. Site de l'ANSM. <http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-HAS> - Direction de l'Evaluation Médicale, Economique et de Santé Publique  
Avis 2

► Au total, ces données ne sont pas de nature à modifier le profil de tolérance connu pour ces spécialités.

### 04.3 Données de prescription

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel printemps 2016), FLOXYFRAL a fait l'objet d'environ 39 000 prescriptions (20 000 prescriptions de FLOXYFRAL 100 mg et 19 000 de FLOXYFRAL 50 mg).

Le faible nombre de prescriptions de cette spécialité ne permet pas l'analyse qualitative des données

### 04.4 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science sur les épisodes dépressifs majeurs<sup>2,3,4,5,6</sup> et les troubles obsessionnels compulsifs<sup>7,8,9</sup> ainsi que leurs modalités de prise en charge ont également été prises en compte.

Depuis la dernière évaluation par la Commission du 7 septembre 2011, la place de FLOXYFRAL dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée.

---

[information/Risque-de-troubles-neuro-developpementaux-chez-les-enfants-exposes-in-utero-a-certains-antidepresseurs-Point-d-information](#) [accédé le 01/09/2016]

<sup>2</sup> Prise en charge d'un syndrome dépressif isolé de l'adulte en ambulatoire - Recommandations ANAES, mai 2002.

<sup>3</sup> Bon usage des médicaments antidépresseurs dans le traitement des troubles dépressifs et des troubles anxieux de l'adulte. Afssaps, octobre 2006.

<sup>4</sup> Recommandation bonne pratique : « Episode dépressif caractérisé de l'adulte : prise en charge en premier recours » HAS, 2014.

<sup>5</sup> Bauer M et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP), Guidelines for biological treatment of unipolar depressive disorders. The World Journal of Biological Psychiatry 2015;16:76-95

<sup>6</sup> Mise au point - Bon usage des antidépresseurs chez l'enfant et l'adolescent. ANSM, janvier 2008

<sup>7</sup> Bandelow B et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP), Guidelines for the pharmacological treatment of anxiety disorders, obsessive-compulsive disorder and posttraumatic stress disorder in primary care. Int J Psychiatry Clin Pract 2012;16(2):77-84.

<sup>8</sup> Baldwin DS et al. British Association for Psychopharmacology (BAP), Evidence-based pharmacological treatment of anxiety disorders, post-traumatic stress disorder and obsessive-compulsive disorder. J Psychopharmacol 2014;28(5):403-39.

<sup>9</sup> Katzman MA, et al. Association Canadienne des Troubles Anxieux (ACTA), Canadian clinical practice guidelines for the management of anxiety, posttraumatic stress and obsessive-compulsive disorders. BMC Psychiatry 2014;14 Suppl 1:S1.

## 05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

---

**Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de son avis précédent du 7 septembre 2011 n'ont pas à être modifiées.**

### 05.1 Service Médical Rendu

#### 5.1.1 Episode dépressif majeur

- ▶ L'épisode dépressif majeur se caractérise par une humeur dépressive ou une perte d'intérêt ou de plaisir pour presque toutes les activités.
- ▶ FLOXYFRAL est un traitement à visée symptomatique
- ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables est important.
- ▶ Il existe des alternatives thérapeutiques.
- ▶ Il s'agit d'un traitement de première intention chez l'adulte.

**En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par FLOXYFRAL reste important dans les épisodes dépressifs majeurs.**

#### 5.1.2 Troubles obsessionnels compulsifs

- ▶ Le trouble obsessionnel compulsif est caractérisé par des obsessions ou des compulsions récurrentes
- ▶ FLOXYFRAL est un traitement à visée symptomatique
- ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables est important chez l'adulte et modéré chez les enfants et adolescents.
- ▶ Il existe des alternatives thérapeutiques.
- ▶ Il s'agit d'un traitement de première intention.

**En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par FLOXYFRAL reste important dans les troubles obsessionnels compulsifs.**

### 05.2 Recommandations de la Commission

**La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription de FLOXYFRAL sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications de l'AMM.**

**▶ Taux de remboursement proposé : 65 %**

#### ▶ Conditionnements

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

**Annexe – tableau mettant en évidence les modifications survenues sur le RCP de Floxyfral 50 mg, comprimé pelliculé sécable (NL15163)  
Floxyfral 100 mg, comprimé pelliculé sécable (NL13007) depuis la dernière évaluation de la Commission**

<b>RCP approuvé lors du dernier renouvellement en 2011</b>	<b>RCP actuel (07/09/2016)</b>
<p><b><u>Section 4.3 : Contre-indications</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>La fluvoxamine est contre-indiquée en association avec les inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO).</li> </ul> <p>Le traitement par la fluvoxamine peut être débuté :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>deux semaines après l'arrêt d'un IMAO irréversible, ou</li> <li>le lendemain de l'arrêt d'un IMAO réversible (par exemple : moclobémide).</li> </ul> <p>Un délai d'au moins une semaine doit être respecté entre l'arrêt de la fluvoxamine et le début du traitement par un IMAO.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients.</li> </ul>	<p><b><u>Section 4.3 : Contre-indications</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>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).</li> </ul> <p>Le traitement par la fluvoxamine peut être débuté :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>deux semaines après l'arrêt d'un IMAO irréversible, ou</li> <li>le lendemain de l'arrêt d'un IMAO réversible (par exemple : moclobémide, linézolide).</li> </ul> <p>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.</p> <p>Un délai d'au moins une semaine doit être respecté entre l'arrêt de la fluvoxamine et le début du traitement par un IMAO.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.</li> </ul>
<p><b><u>Section 4.4 : Mises en garde spéciales et précautions d'emploi</u></b></p> <p>[...]</p> <p><b><u>Utilisation chez l'enfant et l'adolescent de moins de 18 ans</u></b></p> <p>L'utilisation de FLOXYFRAL 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.</p> <p>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.</p>	<p><b><u>Section 4.4 : Mises en garde spéciales et précautions d'emploi</u></b></p> <p>[...]</p> <p><b><u>Population pédiatrique</u></b></p> <p>L'utilisation de FLOXYFRAL 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.</p> <p>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.</p>

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**

[...]

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 et il peut être nécessaire de réévaluer l'utilisation de la fluvoxamine.

Bien que les études chez l'animal n'aient pas montré de propriétés

#### **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**

[...]

#### **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**

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.

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.

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, particulièrement en tout début de traitement. Il peut donc être nécessaire d'adapter la posologie des médicaments antidiabétiques.

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.

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

Des saignements cutanés anormaux à type d'ecchymoses et de purpura ont été rapportés avec les ISRS. Une attention particulière est recommandée chez les patients prenant des ISRS, notamment en association à des médicaments connus pour agir sur la fonction plaquettaire (par exemple, les neuroleptiques atypiques et les phénothiazines, la plupart des antidépresseurs tricycliques, l'acide acétylsalicylique, les AINS) ainsi que chez les patients présentant des antécédents de saignements ou de troubles de la coagulation.

En cas d'association, la fluvoxamine peut entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques de terféndine, d'astémizole ou de cisapride avec augmentation du risque d'allongement de l'intervalle QT/Torsade de Pointes. Par conséquent, la fluvoxamine ne doit pas être administrée en association avec ces médicaments.

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

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

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

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).

#### Affections cardiaques

La fluvoxamine ne doit pas être administrées en association à la terféndine, 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.

#### Electro-convulsivothérapie

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

posologique sera faite avec prudence et l'augmentation posologique sera plus lente.

**Section 4.5 : Interactions avec d'autres médicaments et autres forme d'interactions**

L'association avec les IMAO est contre-indiquée (voir aussi rubrique 4.3).

La fluvoxamine est un puissant inhibiteur du CYP1A2 et dans une moindre mesure des CYP2C et CYP3A4. En conséquence, en cas d'association, les médicaments dont le métabolisme dépend en grande partie de ces isoenzymes sont éliminés plus lentement et leur concentration plasmatique peut augmenter. Si ces derniers ont de surcroît une marge thérapeutique étroite, une surveillance accrue est nécessaire et, éventuellement, un ajustement de dose est recommandé. La fluvoxamine présente un effet inhibiteur négligeable sur le CYP2D6 et ne semble affecter ni le métabolisme non oxydatif ni l'excrétion rénale.

**CYP1A2**

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

**Section 4.5 : Interactions avec d'autres médicaments et autres forme d'interactions**

L'association avec les IMAO est contre-indiquée (voir aussi rubriques 4.3 et 4.4).

La fluvoxamine est un puissant inhibiteur du CYP1A2 et dans une moindre mesure des CYP2C et CYP3A4. En conséquence, en cas d'association, les médicaments dont le métabolisme dépend en grande partie de ces isoenzymes sont éliminés plus lentement et leur concentration plasmatique peut augmenter. Si ces derniers ont de surcroît une marge thérapeutique étroite, une surveillance accrue est nécessaire et, éventuellement, un ajustement de dose est recommandé. La fluvoxamine présente un effet inhibiteur négligeable sur le CYP2D6 et ne semble affecter ni le métabolisme non oxydatif ni l'excrétion rénale.

**CYP1A2**

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. clomipramine, imipramine, amitriptyline) ou certains antipsychotiques (ex. clozapine, olanzapine). Par conséquent, lors de l'instauration d'un traitement par fluvoxamine, une diminution de la posologie de ces médicaments devrait être envisagée.

Si les médicaments associés, métabolisés par le CYP1A2, ont une marge thérapeutique étroite (comme la tacrine, théophylline, méthadone, méxilétine), une surveillance accrue est nécessaire et, éventuellement, un ajustement de la dose est recommandé.

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

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

La concentration plasmatique de caféine peut 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).

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

### **CYP2C**

Les patients recevant de la fluvoxamine et des médicaments métabolisés par le CYP2C avec une marge thérapeutique étroite (comme la phénytoïne) doivent être surveillés et, si nécessaire, un ajustement de la posologie de ces médicaments est recommandé.

Lors de l'association avec la fluvoxamine, la concentration plasmatique de warfarine est augmentée significativement et le temps de prothrombine est

(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.

Si les médicaments associés, métabolisés par le CYP1A2, ont une marge thérapeutique étroite (comme la tacrine, théophylline, méthadone, méxilétine), une surveillance accrue est nécessaire et, éventuellement, un ajustement de la dose est recommandé.

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

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

La concentration plasmatique de caféine peut 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).

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

### **CYP2C**

Les patients recevant de la fluvoxamine et des médicaments métabolisés par le CYP2C avec une marge thérapeutique étroite (comme la phénytoïne) doivent être surveillés et, si nécessaire, un ajustement de la posologie de ces médicaments est recommandé.

### **Warfarine**

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

allongé.

#### **CYP3A4**

Terfénadine, astémizole, cisapride : voir aussi les mises en garde et les précautions particulières d'emploi.

Les patients recevant de la fluvoxamine et des médicaments métabolisés par le CYP3A4 avec une marge thérapeutique étroite (comme la carbamazépine, la ciclosporine) doivent être surveillés et, si nécessaire, un ajustement de la posologie de ces médicaments est recommandé.

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.

#### **Glucuronidation**

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

#### **Excrétion rénale**

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

#### **Interactions pharmacodynamiques**

Une potentialisation des effets sérotoninergiques peut être observée lors de l'association avec d'autres agents sérotoninergiques (y compris les triptans, le tramadol, les ISRS et les préparations de millepertuis) (voir aussi les mises en garde et précautions particulières d'emploi).

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.

Les isoenzymes du cytochrome P450 impliquées dans le métabolisme de la warfarine incuent le 2C9, 2C19, 2C18, 1A2 et 3A4. Il est probable que le 2C9 soit la principale forme de P450 hépatique humain qui module l'activité anticoagulante in vivo de la warfarine.

#### **CYP3A4**

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

Les patients recevant de la fluvoxamine et des médicaments métabolisés par le CYP3A4 avec une marge thérapeutique étroite (comme la carbamazépine, la ciclosporine) doivent être surveillés et, si nécessaire, un ajustement de la posologie de ces médicaments est recommandé.

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.

#### **Glucuronidation**

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

#### **Excrétion rénale**

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

#### **Interactions pharmacodynamiques**

Une potentialisation des effets sérotoninergiques peut être observée lors de l'association avec d'autres agents sérotoninergiques (y compris le tramadol, les triptans, le linézolide, les ISRS et les préparations de millepertuis) (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

<p>L'association avec les anticoagulants oraux nécessite une surveillance accrue étant donné l'augmentation du risque d'hémorragie.</p> <p>Comme pour tout médicament psychotrope, lors de la prise de fluvoxamine il est conseillé d'éviter la consommation d'alcool.</p>	<p>accrue étant donné l'augmentation du risque d'hémorragie.</p> <p>Comme pour tout médicament psychotrope, lors de la prise de fluvoxamine il est conseillé d'éviter la consommation d'alcool.</p>
<p><b><u>Section 4.6 : Grossesse et allaitement</u></b></p> <p>Chez la femme, des données sur un nombre limité de grossesses exposées n'ont pas mis en évidence d'effet délétère sur la grossesse. A ce jour, aucune autre donnée épidémiologique pertinente n'est disponible.</p> <p>Les études de reproduction à doses élevées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'altération de la fertilité ou des fonctions de reproduction, ou d'effets tératogènes sur la descendance.</p> <p>La prudence est tout de même recommandée lors de l'utilisation chez la femme enceinte.</p> <p>Des cas isolés de syndrome de sevrage ont été décrits chez le nouveau-né après utilisation de fluvoxamine en fin de la grossesse.</p> <p>La fluvoxamine passe en petite quantité dans le lait maternel. Ce</p>	<p><b><u>Section 4.6 : Grossesse et allaitement</u></b></p> <p><b><u>Grossesse</u></b></p> <p>Des données épidémiologiques suggèrent que l'utilisation d'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 1000 grossesses. Dans la population générale, le risque d'HTAP est de 1 à 2 cas pour 1000 grossesses.</p> <p>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 le cas de l'espèce humaine n'est pas connue. La marge de sécurité en toxicité sur la reproduction est inconnue (voir rubrique 5.3).</p> <p>La fluvoxamine ne doit pas être utilisée pendant la grossesse, sauf si l'état clinique de la femme nécessite un traitement par fluvoxamine.</p> <p>Des cas isolés de syndrome de sevrage ont été décrits chez le nouveau-né après utilisation de fluvoxamine en fin de la grossesse.</p> <p>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.</p> <p><b><u>Allaitement</u></b></p> <p>La fluvoxamine passe en petite quantité dans le lait maternel. Ce</p>

<p>médicament ne doit donc pas être utilisé pendant l'allaitement.</p>	<p>médicament ne doit donc pas être utilisé pendant l'allaitement.</p> <p><b>Fertilité</b></p> <p>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).</p> <p>Les données chez l'animal ont montré que la fluvoxamine pourrait affecter la qualité du sperme (voir rubrique 5.3).</p> <p>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.</p> <p>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.</p>																		
<p><b>Section 4.8 : Effets indésirables</b></p> <p>Les nausées, parfois accompagnées de vomissements sont les symptômes les plus fréquemment observés lors du traitement par la fluvoxamine. Ces effets secondaires généralement diminuent dans les deux premières semaines du traitement.</p> <p>Les autres effets indésirables observés au cours des études cliniques aux fréquences mentionnées ci-dessous, sont souvent liés à la maladie sous-jacente et ne sont pas forcément liés au traitement.</p> <p><b>Fréquents (fréquence 1 - 10 %) :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Divers : asthénie, céphalées, malaise.</li> <li>- Système cardiovasculaire : palpitations / tachycardie.</li> <li>- Système digestif : douleur abdominale, anorexie, constipation, diarrhée, bouche sèche, dyspepsie.</li> <li>- Système nerveux : agitation, anxiété, sensations vertigineuses, insomnie, nervosité, somnolence, tremblements.</li> <li>- Peau : sueur.</li> </ul> <p><b>Peu fréquents (fréquence &lt; 1 %) :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Système cardiovasculaire : hypotension orthostatique.</li> </ul>	<p><b>Section 4.8 : Effets indésirables</b></p> <p>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.</p> <p>Estimation de la fréquence : très fréquent (<math>\geq 1/10</math>), fréquent (<math>\geq 1/100</math>, <math>&lt; 1/10</math>), peu fréquent (<math>\geq 1/1000</math>, <math>&lt; 1/100</math>), rare (<math>\geq 1/10000</math>, <math>&lt; 1/1000</math>), très rare (<math>&lt; 1/10000</math>), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).</p> <table border="1" data-bbox="1144 1062 1995 1433"> <thead> <tr> <th>Classe anatomico-fonctionnelle (MedDra)</th> <th>Fréquents</th> <th>Peu fréquents</th> <th>Rares</th> <th>Très rares</th> <th>Fréquence indéterminée</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Affections hématologiques et du système lymphatique</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>Hémorragie (par exemple, hémorragie gastro-intestinale, ecchymoses, purpura)</td> </tr> <tr> <td>Affections</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>Hyperprolacti</td> </tr> </tbody> </table>	Classe anatomico-fonctionnelle (MedDra)	Fréquents	Peu fréquents	Rares	Très rares	Fréquence indéterminée	Affections hématologiques et du système lymphatique					Hémorragie (par exemple, hémorragie gastro-intestinale, ecchymoses, purpura)	Affections					Hyperprolacti
Classe anatomico-fonctionnelle (MedDra)	Fréquents	Peu fréquents	Rares	Très rares	Fréquence indéterminée														
Affections hématologiques et du système lymphatique					Hémorragie (par exemple, hémorragie gastro-intestinale, ecchymoses, purpura)														
Affections					Hyperprolacti														

<ul style="list-style-type: none"> <li>- Système musculo-squelettique : arthralgies, myalgies.</li> <li>- Système nerveux : ataxie, confusion, symptômes extrapyramidaux, hallucinations.</li> <li>- Système génito-urinaire : éjaculation retardée.</li> <li>- Peau : réactions d'hypersensibilité cutanée dont rash, prurit, œdème de Quincke.</li> </ul> <p><b>Rares (fréquence &lt; 0,1 %) :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Système digestif : anomalie de la fonction hépatique.</li> <li>- Système nerveux : convulsions, épisode maniaque.</li> <li>- Système génito-urinaire : galactorrhée.</li> <li>- Peau : photosensibilité.</li> <li>- Agitation psychomotrice/akathisie (voir rubrique 4.4).</li> </ul> <p><b>Autres effets indésirables observés depuis la commercialisation</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Une prise ou une perte de poids ont été rapportées.</li> <li>- Ont été rarement rapportés : syndrome sérotoninergique, événements évoquant un syndrome malin des neuroleptiques, hyponatrémie et syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique (voir aussi rubrique 4.4).</li> <li>- Bien que les données pré-cliniques et cliniques disponibles ne soient pas en faveur d'une possible dépendance à la fluvoxamine, des réactions de sevrage peuvent survenir. Les symptômes suivants ont été rapportés : sensations vertigineuses, paresthésies, céphalées, nausées et anxiété. La plupart de ces réactions sont d'intensité modérée et sont spontanément résolutive. L'arrêt du traitement doit se faire progressivement.</li> <li>- Hémorragie : (voir aussi rubrique 4.4)</li> <li>- Très rarement : paresthésies, anorgasmie, et modification du goût ont été rapportées.</li> </ul> <p>Des cas d'idées et de comportements suicidaires ont été rapportés durant le traitement par FLOXYFRAL ou peu après son arrêt (voir rubrique 4.4). 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.</p>	<b>endocriniens</b>					némie, sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique (SIADH)	
	<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>	Anorexie					Hyponatrémie, prise de poids, perte de poids
	<b>Affections psychiatriques</b>		Hallucinations, confusion	Manie			Idées suicidaires (voir rubrique 4.4)
	<b>Affections du système nerveux</b>	Agitation, nervosité, insomnie, somnolence, tremblements, céphalées, sensations vertigineuses	Syndrome extrapyramidal	Convulsions			Syndrome sérotoninergique, événement évoquant un syndrome malin, des neuroleptiques, paresthésies, dysgueusie et SIADH (voir rubrique 4.4) Agitation psychomotrice/akathisie (voir rubrique 4.4)
	<b>Affections cardiaques</b>	Palpitations/tachycardie					
	<b>Affections oculaires</b>						Glaucome, mydriase
	<b>Affections rénales et urinaires</b>						Troubles de la miction (incluant rétention urinaire, incontinence, pollakiurie,

Hors essais cliniques, des convulsions ont été rapportées chez des enfants et des adolescents sous fluvoxamine.

					nycturie et énurésie)
<b>Affections vasculaires</b>		Hypotension orthostatique			
<b>Affections gastro-intestinales</b>	Douleur abdominale, diarrhée, bouche sèche, dyspepsie, nausées, vomissements				
<b>Affections hépatobiliaires</b>			Anomalies de la fonction hépatique		
<b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b>	Hyperhydrose, sueurs	Réactions d'hypersensibilité cutanées (incluant œdème de Quincke, rash prurit)	Réactions de photosensibilité		
<b>Affections musculo-squelettiques, du tissu conjonctif et des os</b>		Arthralgies, myalgies			** Fractures osseuses
<b>Affections des organes de reproduction et du sein</b>		Ejaculation anormale (retardée)	Galactorrhée		Anorgasmie, troubles des règles (tels que aménorrhée, hypoménorrhée, métrorragie, ménorragie)
<b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b>	Asthénie, malaise				Réactions de sevrage incluant des réactions de sevrage

<p><b>Symptômes de sevrage à l'arrêt du traitement par fluvoxamine</b></p> <p>L'arrêt du traitement par la fluvoxamine, particulièrement quand il est brutal, entraîne fréquemment des symptômes de sevrage.</p> <p>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).</p>	<table border="1" data-bbox="1144 154 1995 268"> <tr> <td data-bbox="1144 154 1301 268">tion</td> <td data-bbox="1301 154 1469 268"></td> <td data-bbox="1469 154 1626 268"></td> <td data-bbox="1626 154 1783 268"></td> <td data-bbox="1783 154 1839 268"></td> <td data-bbox="1839 154 1995 268">chez le nouveau-né (voir rubrique 4.6)</td> </tr> </table> <p>*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.</p> <p>**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.</p> <p>Des cas d'idées et de comportements suicidaires ont été rapportés durant le traitement par FLOXYFRAL ou peu après son arrêt (voir rubrique 4.4).</p> <p><b><u>Symptômes de sevrage à l'arrêt du traitement par fluvoxamine</u></b></p> <p>L'arrêt du traitement par la fluvoxamine, particulièrement quand il est brutal, entraîne fréquemment des symptômes de sevrage.</p> <p>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).</p> <p><b><u>Population pédiatrique</u></b></p> <p>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,</p>	tion					chez le nouveau-né (voir rubrique 4.6)
tion					chez le nouveau-né (voir rubrique 4.6)		

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. [www.ansm.santé.fr](http://www.ansm.santé.fr).