

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

^{Pr}**TARO-DESVENLAFAXINE**

Comprimés de desvenlafaxine à libération prolongée

50 mg et de 100 mg de desvenlafaxine sous forme de succinate de desvenlafaxine monohydrate

Antidépresseur

Taro Pharmaceuticals Inc.
130 East Drive
Brampton, Ontario
L6T 1C1

Date de révision :
19 octobre 2022

Numéro de contrôle : 264187

TABLE DES MATIÈRES

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE.....	3
CONTRE-INDICATIONS.....	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	4
EFFETS INDÉSIRABLES.....	15
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.....	26
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	31
SURDOSAGE.....	34
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	36
STABILITÉ ET CONSERVATION	41
DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	41
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	41
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	42
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	42
ESSAIS CLINIQUES.....	43
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE.....	48
TOXICOLOGIE.....	54
BIBLIOGRAPHIE.....	58
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR.....	59

Pr **TARO-DESVENLAFAXINE^{MD}**

Comprimés de desvenlafaxine à libération prolongée
50 mg et de 100 mg de desvenlafaxine sous forme de succinate de desvenlafaxine
monohydrate

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et teneur	Excipients d'importance clinique
Orale	Taro-Desvenlafaxine: comprimés à libération prolongée (50 mg et 100 mg de desvenlafaxine sous forme de succinate de desvenlafaxine monohydrate)	L'hypromellose, l'hydroxyéthylcellulose, l'éthylcellulose, la cellulose microcristalline, le stéarate de magnésium, le revêtement de film (qui consiste en alcool polyvinylique, dioxyde de titane, polyéthylèneglycol, talc, oxyde de fer rouge, oxyde de fer noir (50 mg seulement), oxyde de fer jaune (100 mg seulement)

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

Adultes

Taro-Desvenlafaxine (comprimés de desvenlafaxine à libération prolongée) est indiqué dans le traitement symptomatique du trouble dépressif majeur.

L'efficacité à court terme des comprimés de desvenlafaxine à libération prolongée a été démontrée par des essais contrôlés par placebo d'une durée allant jusqu'à 8 semaines.

L'efficacité des comprimés de desvenlafaxine à libération prolongée à maintenir la réponse au traitement antidépresseur jusqu'à 26 semaines a été démontrée dans un essai comparatif avec placebo mené auprès de patients qui avaient répondu à un traitement de 20 semaines administré en mode ouvert.

Enfants (moins de 18 ans)

Selon les données soumises à Santé Canada et examinées par l'organisme, l'efficacité et l'innocuité de **Taro-Desvenlafaxine** n'ont pas été établies chez les enfants. Santé Canada n'a donc pas autorisé d'indication pour cette population.

L'efficacité des comprimés à libération prolongée de desvenlafaxine n'a pas pu être démontrée lors de deux études comparatives avec placebo menées auprès de 587 sujets âgés de 7 à 17 ans atteints d'un trouble dépressif majeur (TDM). En effet, aucune de ces deux études de courte durée n'a relevé de différence statistiquement ou cliniquement significative entre les comprimés à libération prolongée de desvenlafaxine et le placebo (*voir* **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**, Association possible avec des changements comportementaux et émotionnels, dont l'automutilation *et* Populations particulières, Enfants; **EFFETS INDÉSIRABLES**, Enfants *et* **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**, Enfants).

CONTRE-INDICATIONS

- **Taro-Desvenlafaxine** ne doit pas être pris par des patients qui prennent un inhibiteur de la monoamine- oxydase (IMAO), y compris le linézolide, un antibiotique, et le bleu de méthylène, une teinture employée lors de certaines interventions chirurgicales, ou qui en ont pris un au cours des 14 derniers jours, car il existe un risque d'interaction médicamenteuse grave, parfois mortelle, entre les IMAO et les inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS), les inhibiteurs du recaptage de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN) ou d'autres médicaments sérotoninergiques. Ces interactions se sont manifestées par les symptômes suivants : tremblements, myoclonie, diaphorèse, nausées, vomissements, bouffées de chaleur, étourdissements, hyperthermie aux caractéristiques évoquant le syndrome malin des neuroleptiques, crises convulsives, rigidité, instabilité neurovégétative accompagnée parfois de fluctuations rapides des signes vitaux, et changements d'état mental incluant une agitation extrême évoluant vers le délire et le coma. En raison de la demi-vie des comprimés de desvenlafaxine à libération prolongée, il faut attendre au moins 7 jours après l'arrêt de ce dernier avant de commencer un traitement par un IMAO.
- Hypersensibilité aux comprimés de desvenlafaxine à libération prolongée, au chlorhydrate de venlafaxine ou à l'un des excipients de la préparation (*voir* **FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**).

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

ASSOCIATION POSSIBLE AVEC DES CHANGEMENTS COMPORTEMENTAUX ET ÉMOTIONNELS, DONT L'AUTOMUTILATION

Enfants : données d'essais cliniques contrôlés par placebo

Des analyses récentes des bases de données sur l'innocuité recueillies dans le cadre d'essais cliniques contrôlés par placebo portant sur des inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS) et d'autres antidépresseurs récents semblent indiquer que l'administration de ces médicaments à des patients de moins de 18 ans pourrait être associée à des changements comportementaux et émotionnels, y compris un risque accru d'idées et de comportements suicidaires, par comparaison avec un placebo.

Les petits dénominateurs des données d'essais cliniques, de même que la variabilité des taux liés au placebo, ne permettent pas de tirer des conclusions fiables sur les marges d'innocuité relative des médicaments appartenant à cette classe.

L'emploi de Taro-Desvenlafaxine n'est pas indiqué chez l'enfant (*voir **INDICATIONS***).

Adultes et enfants : données additionnelles

Des rapports d'essais cliniques et de post-commercialisation ont décrit la survenue de manifestations indésirables sévères de type agitation, accompagnées d'automutilation ou de mal à autrui chez des enfants et des adultes recevant des ISRS ou d'autres antidépresseurs récents. L'acathisie, l'agitation, la désinhibition, la labilité émotionnelle, l'hostilité, l'agressivité et la dépersonnalisation sont des manifestations de type agitation. Dans certains cas, ces manifestations sont apparues plusieurs semaines après le début du traitement.

Peu importe l'âge du patient, on recommande un suivi clinique rigoureux des idées suicidaires et des autres indices de comportements suicidaires possibles, y compris la surveillance des changements émotionnels et comportementaux de type agitation, surtout au début du traitement ou à l'occasion d'un changement de dose ou de schéma posologique.

Dans une méta-analyse d'essais cliniques comparatifs avec placebo dirigée par la FDA et portant sur des adultes de 18 à 24 ans atteints de troubles psychiatriques, le risque de comportement suicidaire s'est révélé plus élevé chez les sujets sous antidépresseur que chez les sujets sous placebo.

Agressivité

Une agressivité peut survenir chez certains patients qui prennent un antidépresseur, y compris la desvenlafaxine, qui en réduisent la dose ou qui cessent le traitement. Comme tel est le cas avec les autres antidépresseurs, la desvenlafaxine doit être administrée avec

prudence aux patients ayant des antécédents d'agressivité.

Arrêt du traitement

L'apparition de symptômes à l'arrêt des traitements antidépresseurs est un phénomène bien connu et ces effets sont parfois sévères et prolongés (*voir* **EFFETS INDÉSIRABLES**). Des cas de suicide ou de pensées suicidaires et d'agressivité ont été observés chez des patients lors de changements du schéma posologique de la desvenlafaxine, y compris après l'arrêt du traitement (*voir* **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**, Symptômes liés à l'arrêt du traitement). Il est donc recommandé de réduire la posologie de la desvenlafaxine de façon graduelle et individualisée et de surveiller étroitement le patient à la suite de l'arrêt du traitement (*voir* **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**). Dans certains cas, l'arrêt du traitement peut s'échelonner sur plusieurs mois ou plus longtemps.

Dysfonctionnement sexuel

Les IRSN peuvent occasionner des symptômes de troubles sexuels (*voir* **EFFETS INDÉSIRABLES**). Des symptômes de troubles sexuels prolongés ayant persisté malgré l'arrêt des IRSN ont été signalés.

Généralités

Administration concomitante de Taro-Desvenlafaxine avec la VENLAFAXINE

Comme la desvenlafaxine est le principal métabolite actif de la venlafaxine, l'administration concomitante de **Taro-Desvenlafaxine** avec un produit contenant de la venlafaxine n'est pas recommandée, car leur association occasionnerait une exposition additive à la desvenlafaxine.

Réaction allergique

Il faut conseiller aux patients de communiquer avec leur médecin si une éruption cutanée, de l'urticaire ou un phénomène allergique apparenté survient.

Risque de fracture

Selon des études épidémiologiques, le risque de fracture augmenterait après l'administration de certains antidépresseurs, y compris les ISRS et les IRSN. Ce risque serait plus élevé au début du traitement, mais on a également observé un risque accru de fracture à des stades plus avancés du traitement. On doit envisager la possibilité d'une fracture lorsqu'on prend en charge des patients traités par **Taro-Desvenlafaxine**. Il faut donc informer les personnes âgées et les patients présentant des risques importants de fracture que des effets indésirables augmentant l'éventualité d'une chute, comme des étourdissements et une hypotension orthostatique, peuvent survenir

surtout au début du traitement, mais aussi peu de temps après la fin de l'administration du médicament. Selon les données préliminaires d'études d'observation, il y aurait une corrélation entre l'administration d'ISRS ou d'IRSN et une perte de densité osseuse chez les femmes et les hommes âgés. En attendant que l'on dispose d'autres données, on ne peut exclure la possibilité qu'un traitement à long terme avec un ISRS ou un IRSN, y compris **Taro-Desvenlafaxine**, ait un effet sur la densité osseuse, ce qui devrait être pris sérieusement en considération chez les patients atteints d'ostéoporose ou présentant d'autres facteurs de risque important de fracture.

Carcinogénèse et mutagenèse

Pour des données animales, voir **TOXICOLOGIE**.

Appareil cardiovasculaire

Il est conseillé de faire preuve de prudence lorsqu'on administre **Taro-Desvenlafaxine** à des patients atteints de troubles cardiovasculaires, cérébrovasculaires ou du métabolisme des lipides (*voir Effets indésirables du médicament observés lors des essais cliniques*). Des augmentations de la fréquence cardiaque et de la tension artérielle ont été observées chez des sujets utilisant des comprimés de desvenlafaxine à libération prolongée lors d'essais cliniques. Les comprimés de desvenlafaxine à libération prolongée n'ont pas été systématiquement évalués chez des sujets ayant récemment souffert d'un infarctus du myocarde, d'une maladie cardiaque instable, d'hypertension non maîtrisée ou d'une maladie cérébrovasculaire. De tels patients, sauf s'ils étaient atteints d'une maladie cérébrovasculaire, ont été écartés des essais cliniques.

Effets sur la tension artérielle

Des rapports de post-commercialisation ont fait état de hausses tensionnelles nécessitant un traitement immédiat, y compris des cas de crise hypertensive et d'hypertension maligne, chez des sujets prenant de la desvenlafaxine. Des augmentations de la tension artérielle ont été observées chez certains sujets lors d'essais cliniques, particulièrement aux doses élevées. La prudence est de mise dans les cas où une hausse de la tension artérielle risquerait d'aggraver une affection sous-jacente (*voir EFFETS INDÉSIRABLES, Modifications des signes vitaux*). Toute hypertension préexistante doit être maîtrisée avant de commencer un traitement par **Taro-Desvenlafaxine**. On doit vérifier régulièrement la tension artérielle des patients qui utilisent **Taro-Desvenlafaxine**. Des hausses tensionnelles soutenues pourraient avoir des conséquences néfastes. En cas d'une hausse soutenue de la tension artérielle pendant le traitement, il faudrait envisager une réduction de la dose ou l'arrêt du traitement.

Le traitement par des comprimés de desvenlafaxine à libération prolongée aux doses allant de

50 à 400 mg/jour dans le cadre d'études comparatives a été associé à une hypertension soutenue (c'est-à-dire une tension diastolique, mesurée en décubitus, ≥ 90 mm Hg et supérieure à la valeur initiale d'au moins 10 mm Hg à l'occasion de 3 consultations consécutives). Le tableau 1 montre l'incidence d'hypertension soutenue.

Tableau 1 : Incidence (%) de patients présentant une hypertension soutenue dans l'ensemble des essais cliniques de courte durée à doses fixes

	Placebo	----- Comprimés de desvenlafaxine à libération prolongée -----			
		50 mg	100 mg	200 mg	400 mg
Hypertension soutenue	0,5	1,3	0,7	1,1	2,3

Dépendance et tolérance

Bien que le risque de consommation abusive du succinate de desvenlafaxine n'ait pas été systématiquement étudié au cours des essais précliniques et cliniques, aucune toxicophilie n'a été remarquée au cours des essais cliniques.

Symptômes liés à l'arrêt du traitement

Une fois prise la décision médicale de cesser l'utilisation de **Taro-Desvenlafaxine**, on recommande de réduire graduellement la dose au lieu d'arrêter soudainement le traitement.

Depuis la commercialisation d'IRSN et d'ISRS, des cas d'effets indésirables survenus lors de l'arrêt, et en particulier lors de l'arrêt soudain, du traitement par ces agents ont été signalés, notamment les suivants : dysphorie, irritabilité, agitation, étourdissements, troubles sensoriels (p. ex. des paresthésies, comme des sensations ressemblant à des chocs électriques), anxiété, confusion, céphalées, léthargie, labilité émotionnelle, insomnie, hypomanie, acouphène, crises convulsives, troubles visuels et hypertension. En général, ces effets disparaissent spontanément. Des symptômes graves ont toutefois été signalés. On a également observé des suicides, des idées suicidaires et de l'agressivité durant l'ajustement du schéma posologique de la desvenlafaxine, notamment lors de l'arrêt du traitement.

À l'arrêt du traitement par **Taro-Desvenlafaxine**, il convient de rechercher ces symptômes. Si possible, il est recommandé de réduire graduellement la dose au lieu d'arrêter brusquement le traitement. Si des symptômes intolérables surviennent après une réduction de la dose ou l'arrêt du traitement, on peut envisager la possibilité de revenir à la dose précédemment prescrite. Le médecin pourra ensuite diminuer de nouveau la dose, mais de façon plus graduelle (*voir* **EFFETS INDÉSIRABLES, Symptômes liés à l'arrêt du traitement** ainsi que **POSOLOGIE**

ET ADMINISTRATION, Arrêt du traitement par Taro-Desvenlafaxine). Dans certains cas, l'arrêt du traitement peut s'échelonner sur plusieurs mois ou plus longtemps.

Système endocrinien et métabolisme

Élévation de la cholestérolémie

Des élévations du cholestérol total, du cholestérol des lipoprotéines de basse densité (LDL) et des triglycérides ont été observées chez certains sujets recevant le succinate de desvenlafaxine dans le cadre d'essais cliniques de précommercialisation contrôlés par placebo, surtout aux fortes doses. Le dosage des lipides sériques est à envisager durant le traitement.

Hyponatrémie

Des cas d'hyponatrémie ou de syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique (SIHAD) ont été constatés durant un traitement avec un IRSN ou un ISRS, le plus souvent chez des patients présentant une déplétion volumique ou une déshydratation, notamment des personnes âgées et des patients sous diurétiques.

Appareil digestif

Possibilité d'une occlusion gastro-intestinale

Étant donné que le comprimé **Taro-Desvenlafaxine** ne change pas nettement de forme dans le tractus gastro-intestinal, **Taro-Desvenlafaxine** ne doit pas être administré à des patients dont le tractus gastro-intestinal présente un rétrécissement, pathologique ou iatrogène : maladie inflammatoire de l'intestin grêle, syndrome de l'intestin court dû à des adhérences ou à une diminution du temps de transit, antécédents de péritonite, fibrose kystique, pseudo-obstruction intestinale chronique ou diverticule de Meckel. De rares rapports ont fait état de symptômes d'occlusion survenus après l'ingestion d'autres médicaments en préparations non déformables à libération contrôlée par des patients ayant des sténoses connues, et de très rares rapports ont signalé l'apparition de symptômes d'occlusion après la prise de telles préparations par des patients sans sténose gastro-intestinale connue. En raison de la libération contrôlée du médicament, les comprimés **Taro-Desvenlafaxine** ne conviennent qu'aux patients qui peuvent les avaler tout entiers (*voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Posologie recommandée et ajustement posologique***).

Hématologie

Saignements anormaux

La prise d'un ISRS ou d'un IRSN, y compris **Taro-Desvenlafaxine**, peut augmenter le risque d'hémorragie en entravant l'agrégation plaquettaire. La prise concomitante d'acide

acétylsalicylique (AAS), d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), de warfarine et d'autres anticoagulants peut accroître ce risque encore davantage. Des comptes rendus de cas et des résultats d'études épidémiologiques (de cohortes ou cas-témoins) ont mis en évidence une corrélation entre la prise de médicaments qui interfèrent avec le recaptage de la sérotonine et la survenue d'hémorragies digestives. Les réactions hémorragiques associées à l'emploi d'un ISRS ou d'un IRSN allaient des ecchymoses, hématomes, épistaxis et pétéchies aux hémorragies mettant la vie du patient en danger.

Il faut mettre les patients en garde contre le risque d'hémorragie lié à la prise concomitante de **Taro-Desvenlafaxine** et d'AINS, d'AAS ou d'autres médicaments ayant un effet sur la coagulation (*voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Médicaments ayant un effet sur la fonction plaquettaire***). La prudence s'impose aussi chez les patients ayant des antécédents de trouble hémorragique ou une affection les prédisposant aux hémorragies (p. ex. thrombopénie).

Pneumopathie interstitielle et éosinophilie pulmonaire

De rares cas de pneumopathie interstitielle et d'éosinophilie pulmonaire associées au traitement par la venlafaxine (la molécule mère de desvenlafaxine) ont été rapportés. La possibilité de ces effets indésirables doit être envisagée quand des patients traités par **Taro-Desvenlafaxine** présentent des malaises pulmonaires, une toux ou une dyspnée allant en s'aggravant. Ces patients doivent subir une évaluation médicale sans tarder, et l'arrêt de **Taro-Desvenlafaxine** doit être considéré.

Système nerveux

Crises convulsives

Des cas de crises convulsives ont été signalés lors d'essais concernant des comprimés de desvenlafaxine à libération prolongée. Le succinate de desvenlafaxine doit être prescrit avec prudence en présence de trouble convulsif. La desvenlafaxine n'a pas été évaluée systématiquement chez des patients atteints de ce trouble.

Réactions évoquant le syndrome sérotoninergique ou le syndrome malin des neuroleptiques

Comme tel est le cas avec les autres agents sérotoninergiques, des réactions évoquant le syndrome sérotoninergique ou le syndrome malin des neuroleptiques, deux syndromes susceptibles de menacer la vie, ont été signalées lors du traitement par des inhibiteurs du recaptage de la sérotonine et de la noradrénaline et des inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine, y compris **Taro-Desvenlafaxine**, en particulier s'ils sont administrés avec d'autres agents qui peuvent influencer les systèmes de neurotransmission sérotoninergique (notamment

les amphétamines, les triptans, les inhibiteurs du recaptage de la sérotonine, la sibutramine, les IMAO [y compris le linézolide, un antibiotique, et le bleu de méthylène], le millepertuis [*Hypericum perforatum*] et le lithium) ou des médicaments qui perturbent le métabolisme de la sérotonine, ou encore des antipsychotiques ou d'autres antagonistes de la dopamine. Le syndrome sérotoninergique peut se manifester par les symptômes suivants : changements de l'état mental (p. ex. agitation, hallucinations et coma), instabilité neurovégétative (p. ex. tachycardie, tension artérielle instable et hyperthermie), anomalies neuromusculaires (p. ex. exagération des réflexes tendineux et incoordination) et symptômes gastro-intestinaux (p. ex. nausées, vomissements et diarrhée). Dans sa forme la plus sévère, le syndrome sérotoninergique peut ressembler au syndrome malin des neuroleptiques, caractérisé par les symptômes suivants : hyperthermie, rigidité musculaire, instabilité neurovégétative accompagnée parfois de fluctuations rapides des signes vitaux et changements de l'état mental.

Si le tableau clinique justifie l'administration de desvenlafaxine avec un autre agent susceptible d'influencer le système sérotoninergique ou dopaminergique (tel qu'un ISRS/IRSN ou un agoniste du récepteur de la 5-hydroxytryptamine [triptan]), il est conseillé de suivre le patient de près, surtout au début du traitement et quand la dose est augmentée. L'administration concomitante de desvenlafaxine et d'un précurseur de la sérotonine (tel qu'un supplément de tryptophane) n'est pas recommandée (*voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Syndrome sérotoninergique***)

On doit immédiatement mettre fin au traitement concomitant par **Taro-Desvenlafaxine** et tout autre agent sérotoninergique ou antidopaminergique, y compris des antipsychotiques, dans l'éventualité où surviennent les manifestations décrites ci-dessus, et on doit instaurer un traitement symptomatique de soutien.

Fonction visuelle

Glaucome à angle fermé

Comme les autres antidépresseurs, **Taro-Desvenlafaxine** peut causer une mydriase pouvant entraîner l'apparition d'un glaucome à angle fermé chez les patients dont les angles oculaires sont étroits sur le plan anatomique. Les professionnels de la santé doivent recommander aux patients d'obtenir une aide médicale d'urgence en présence de douleur oculaire, de modifications de la vision, d'enflure ou de rougeur touchant l'intérieur ou le contour de l'œil.

Santé mentale

Manie ou hypomanie

Une manie ou une hypomanie est apparue chez une petite proportion de patients atteints de troubles de l'humeur qui prenaient des antidépresseurs, y compris le succinate de desvenlafaxine. Dans des essais cliniques, la manie ou l'hypomanie sont survenues chez environ 0,15 % (12/8 453) des patients traités par des comprimés de desvenlafaxine à libération prolongée. L'activation d'une manie ou d'une hypomanie a également été signalée chez un faible pourcentage des patients atteints d'un trouble affectif majeur et traités avec d'autres antidépresseurs déjà commercialisés. Comme tous les autres antidépresseurs, **Taro-Desvenlafaxine** devrait être utilisé avec prudence chez les patients présentant des antécédents personnels ou familiaux de manie ou d'hypomanie.

Un épisode dépressif majeur peut être la première manifestation d'un trouble bipolaire. Or, les patients atteints de trouble bipolaire risquent davantage de connaître un épisode maniaque quand ils sont traités seulement par un antidépresseur. La décision d'entreprendre un traitement symptomatique de la dépression ne doit donc être prise qu'après une évaluation adéquate du patient pour déterminer s'il risque d'être atteint de trouble bipolaire.

Populations particulières

Femmes enceintes

L'innocuité de la desvenlafaxine durant la grossesse n'a pas été prouvée. Des études ont démontré que la desvenlafaxine traverse le placenta humain. On a obtenu très peu de données concernant l'exposition aux comprimés de desvenlafaxine à libération prolongée pendant la grossesse au cours des essais cliniques. Le traitement n'a pas fait l'objet d'études adéquates et bien contrôlées chez les femmes enceintes. La desvenlafaxine ne devrait donc être utilisée durant la grossesse que si les bienfaits potentiels justifient les risques. Si le succinate de desvenlafaxine est utilisé jusqu'à la naissance ou peu avant la naissance, il faut envisager des effets liés à l'arrêt du traitement chez le nouveau-né.

Des rapports de post-commercialisation indiquent que certains nouveau-nés exposés à un IRSN, à un ISRS ou à un autre antidépresseur récent à la fin du troisième trimestre du développement fœtal ont présenté des complications ayant entraîné une hospitalisation prolongée ainsi que le recours à une aide respiratoire et à une alimentation par sonde. Ces complications peuvent survenir tout de suite après l'accouchement. Les données cliniques font état des réactions suivantes : détresse respiratoire, cyanose, apnée, crises convulsives, instabilité de la température corporelle, problèmes d'alimentation, vomissements, hypoglycémie, hypotonie, hypertension, exagération des réflexes tendineux, tremblements, énervement, irritabilité et pleurs constants. Ces manifestations résulteraient soit d'effets toxiques directs de l'administration d'un IRSN,

d'un ISRS ou d'un autre antidépresseur récent, soit d'un syndrome lié à l'arrêt du médicament. Il est à noter que, dans certains cas, l'ensemble des manifestations s'apparentait au syndrome sérotoninergique (*voir* **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**). Avant d'administrer **Taro-Desvenlafaxine** à une femme enceinte à son troisième trimestre de grossesse, le médecin devrait donc bien évaluer les risques et les avantages du traitement.

Le médecin traitant doit discuter avec la patiente de toute modification du traitement antidépresseur (y compris de la posologie) envisagée pendant la grossesse pour lui en expliquer les avantages et les risques.

L'exposition à des IRSN au milieu ou vers la fin d'une grossesse peut augmenter le risque de prééclampsie; peu avant l'accouchement, elle peut augmenter le risque d'hémorragie postpartum.

On doit demander aux patientes d'aviser leur médecin si elles deviennent enceintes ou ont l'intention de le devenir au cours du traitement.

Travail et accouchement

On ignore l'effet de la desvenlafaxine sur le travail et l'accouchement chez la femme. **Taro-Desvenlafaxine** ne devrait donc être utilisé durant le travail et l'accouchement que si les bienfaits potentiels justifient les risques.

Femmes qui allaitent

La desvenlafaxine (O-desméthylvenlafaxine, un métabolite de la desvenlafaxine) passe dans le lait humain. Ses effets sur le nourrisson n'ont pas été établis. **Taro-Desvenlafaxine** ne doit donc être utilisé pendant l'allaitement que si les bienfaits potentiels justifient les risques.

Enfants

Selon les données soumises à Santé Canada et examinées par l'organisme, l'efficacité et l'innocuité de **Taro-Desvenlafaxine** n'ont pas été établies chez les enfants. Santé Canada n'a donc pas autorisé d'indication pour cette population (*voir* **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**, Association possible avec des changements comportementaux et émotionnels, don't l'automutilation).

L'efficacité de des comprimés à libération prolongée de desvenlafaxine n'a pas pu être démontrée lors de deux études comparatives avec placebo menées auprès de 587 sujets âgés de 7 à 17 ans atteints d'un TDM. En effet, aucune de ces deux études de courte durée n'a relevé de différence

statistiquement ou cliniquement significative entre les comprimés à libération prolongée de desvenlafaxine et le placebo (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**, Enfants).

L'innocuité à long terme de **Taro-Desvenlafaxine** – notamment en ce qui a trait aux effets sur la croissance, la maturation et le développement comportemental – chez les patients de moins de 18 ans n'a pas été évaluée de façon formelle (voir **EFFETS INDÉSIRABLES**, Effets indésirables du médicament chez l'enfant et l'adolescent [< 18 ans]).

Personnes âgées (≥ 65 ans)

Sur les 4158 sujets des essais cliniques ayant porté sur des comprimés de desvenlafaxine à libération prolongée, 6 % avaient ≥ 65 ans. Aucune différence globale d'innocuité ou d'efficacité n'a été décelée entre ces sujets et les sujets plus jeunes. Par contre, les cas d'augmentation de la tension artérielle systolique étaient plus fréquents chez les patients de ≥ 65 ans que chez les patients de < 65 ans traités par des comprimés de desvenlafaxine à libération prolongée. De plus, au cours des études contrôlées par placebo de courte durée, l'incidence d'hypotension orthostatique systolique était plus élevée chez les patients de ≥ 65 ans que chez l'ensemble des adultes traités par la desvenlafaxine. On doit tenir compte d'une diminution possible de la clairance rénale de la desvenlafaxine chez les patients âgés au moment de déterminer leur dose (voir **Considérations posologiques, Personnes âgées ainsi que MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Personnes âgées**). Une plus grande sensibilité de certaines personnes âgées ne peut pas être exclue.

Surveillance et analyses de laboratoire

Bilan lipidique

Des élévations du cholestérol total, du cholestérol LDL et des triglycérides ont été observées chez certains sujets recevant le succinate de desvenlafaxine dans le cadre d'essais cliniques de précommercialisation contrôlés par placebo, surtout aux fortes doses. Le dosage des lipides sériques est à envisager durant le traitement.

Fréquence cardiaque et tension artérielle

Des augmentations de la fréquence cardiaque et de la tension artérielle ont été observées chez certains sujets lors d'essais cliniques, particulièrement aux doses élevées. Il est recommandé de mesurer la tension artérielle avant de commencer le traitement et régulièrement pendant le traitement par le succinate de desvenlafaxine (voir **EFFETS INDÉSIRABLES, Modifications des signes vitaux**).

Automutilation

Peu importe l'âge du patient, on recommande un suivi clinique rigoureux des idées suicidaires et des autres indices de comportements suicidaires possibles. Il convient d'encourager les patients, leurs familles et leurs aidants à rechercher l'apparition d'anxiété, d'agitation, d'attaques de panique, d'insomnie, d'irritabilité, d'hostilité, d'agressivité, d'impulsivité, d'acathisie (nervosité psychomotrice), d'hypomanie, de manie, d'aggravation de dépression, d'idées suicidaires ou de tout autre changement inhabituel de comportement, surtout au début du traitement ou à l'occasion d'un changement de dose ou de schéma posologique (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, ASSOCIATION POSSIBLE AVEC DES CHANGEMENTS COMPORTEMENTAUX ET ÉMOTIONNELS, DONT L'AUTOMUTILATION*).

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables du médicament

L'innocuité des comprimés de desvenlafaxine à libération prolongée dans le traitement du trouble dépressif majeur a été évaluée auprès de 8453 patients exposés à au moins une dose des comprimés de desvenlafaxine à libération prolongée.

Les effets indésirables de toutes causes qui sont survenus le plus souvent durant le traitement (incidence de 5 % ou plus avec les doses réunies de 50 à 400 mg des comprimés de desvenlafaxine à libération prolongée et incidence plus élevée qu'avec le placebo) chez les patients atteints de trouble dépressif majeur recevant des comprimés de desvenlafaxine à libération prolongée dans le cadre des essais cliniques sont les nausées, les céphalées, la sécheresse de la bouche, les étourdissements, l'insomnie, l'hyperhidrose, la constipation, la diarrhée, la somnolence, la fatigue, la diminution de l'appétit, les vomissements et l'augmentation de la tension artérielle et, chez les hommes, le dysfonctionnement érectile.

Effets indésirables qui ont justifié l'arrêt du traitement lors des essais cliniques sur le trouble dépressif majeur

Dans le cadre d'essais de précommercialisation de 8 semaines contrôlés par placebo sur le trouble dépressif majeur, 12 % des 1 834 patients qui ont reçu des comprimés de desvenlafaxine à libération prolongée (50 à 400 mg/jour) ont abandonné le traitement à cause d'une manifestation indésirable, comparativement à 3 % des 1 116 patients sous placebo.

À la dose recommandée de 50 mg, le taux d'abandon pour manifestation indésirable était similaire pour des comprimés de desvenlafaxine à libération prolongée (4,1 %) et le placebo (3,8 %), et seulement 1 % des patients ont cessé le traitement à cause de nausées.

Les effets indésirables qui ont mené le plus souvent à l'arrêt du traitement (c'est-à-dire chez au moins 2 % des sujets recevant des comprimés de desvenlafaxine à libération prolongée et pas plus souvent chez ceux sous placebo) dans les essais de courte durée (maximum de 8 semaines) sont les nausées (4 %), les étourdissements, les céphalées et les vomissements (2 % chacun).

Effets indésirables observés lors des essais cliniques

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui sont observés ne reflètent pas nécessairement ceux que l'on retrouve en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables d'un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des effets indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux.

Effets indésirables observés lors des essais cliniques sur le trouble dépressif majeur

L'innocuité des comprimés de desvenlafaxine à libération prolongée a été évaluée chez 8453 patients atteints de trouble dépressif majeur qui ont participé à des essais portant sur plusieurs doses, ce qui représente 2807 années-patients d'exposition. Parmi ces 8453 patients qui ont reçu au moins une dose des comprimés de desvenlafaxine à libération prolongée, 2495 ont participé à des essais de 8 semaines contrôlés par placebo dans lesquels la posologie variait de 50 à 400 mg/jour, 2140 ont utilisé le médicament plus de 6 mois, et 521 l'ont utilisé pendant un an.

Essais cliniques de précommercialisation

Effets indésirables survenus durant le traitement à une incidence ≥ 2 % chez les sujets sous des comprimés de desvenlafaxine à libération prolongée lors des essais de courte durée contrôlés par placebo

Le tableau 2 présente les effets indésirables, selon l'appareil ou le système atteint, qui sont survenus durant le traitement à une incidence ≥ 2 % et supérieure à celle observée avec le placebo (essais cliniques de précommercialisation comparatifs avec placebo de 8 semaines regroupés).

Le classement de ces effets indésirables survenus durant le traitement s'est fait selon une terminologie normalisée, basée sur le dictionnaire MedDRA.

Tableau 2. Fréquence (%) des effets indésirables survenus durant le traitement (chez ≥ 2 % des sujets de n'importe quel groupe recevant des comprimés de Desvenlafaxine à libération prolongée et plus souvent qu'avec le placebo) lors des essais comparatifs avec placebo de courte durée sur le TDM

Système, appareil ou organe Terme privilégié	Pourcentage des patients ayant signalé l'effet indésirable				
	Placebo (n=636)	Comprimés de desvenlafaxine à libération prolongée			
		50 mg (n=317)	100 mg (n=424)	200 mg (n=307)	400 mg (n=317)
Troubles cardiaques					
Palpitations	2	1	3	2	3
Tachycardie	1	1	<1	1	2
Troubles de l'oreille et du labyrinthe					
Acouphène	1	2	1	1	2
Vertiges	1	2	1	5	3
Troubles oculaires					
Douleur oculaire	<1	1	2	<1	<1
Mydriase	<1	2	2	6	6
Vision trouble	1	3	4	4	4
Troubles gastro-intestinaux					
Douleurs abdominales	2	4	3	1	3
Constipation	4	9	9	10	14
Diarrhée	9	11	9	7	5
Sécheresse buccale	9	11	17	21	25
Dyspepsie	4	2	3	3	5
Flatulence	1	2	2	2	2
Nausées	10	22	26	36	41
Malaises gastriques	1	2	1	1	1
Vomissements	3	3	4	6	9
Troubles généraux et réactions au point d'administration					
Douleurs thoraciques	0	0	1	1	2
Frissons	1	1	<1	3	4
Fatigue	4	7	7	10	11
Énervement	1	1	2	3	3
Irritabilité	1	2	2	2	2
Infections et infestations					
Gastroentérite virale	1	0	1	2	<1
Grippe	1	1	1	2	4
Sinusite	1	2	1	2	2
Infection des voies urinaires	<1	1	1	1	2
Lésions, empoisonnement et complications liées à une intervention					
Surdosage accidentel	1	0	1	1	2
Examens					
Augmentation de la tension artérielle	1	1	1	2	2
Perte de poids	1	2	1	1	2
Troubles du métabolisme et de la nutrition					
Diminution de l'appétit	2	5	8	10	10
Augmentation de l'appétit	1	2	1	0	1
Troubles de l'appareil locomoteur et des tissus conjonctifs					
Spasmes musculaires	1	2	3	2	2
Tension musculaire	1	1	2	1	<1
Troubles du système nerveux					
Perturbation de l'attention	<1	<1	1	2	1

Tableau 2. Fréquence (%) des effets indésirables survenus durant le traitement (chez ≥ 2 % des sujets de n'importe quel groupe recevant des comprimés de Desvenlafaxine à libération prolongée et plus souvent qu'avec le placebo) lors des essais comparatifs avec placebo de courte durée sur le TDM

Système, appareil ou organe Terme privilégié	Pourcentage des patients ayant signalé l'effet indésirable				
	Placebo (n=636)	Comprimés de desvenlafaxine à libération prolongée			
		50 mg (n=317)	100 mg (n=424)	200 mg (n=307)	400 mg (n=317)
Étourdissements	5	13	10	15	16
Dysgeusia	1	1	1	1	2
Céphalées	23	20	22	29	25
Migraine	1	1	<1	1	2
Paresthésie	1	2	2	1	3
Sédation	1	2	4	3	4
Somnolence	4	4	9	12	12
Tremblements	2	2	3	9	9
Troubles mentaux					
Rêves anormaux	1	2	3	2	4
Agitation	1	0	1	1	3
Anorgasmie	0	<1	2	2	6
Anxiété	2	3	5	4	4
Insomnie au début de la nuit	1	2	2	0	2
Insomnie	6	9	12	14	15
Baisse de la libido	1	2	3	3	2
Insomnie au milieu de la nuit	1	1	1	3	3
Nervosité	1	<1	1	2	2
Anomalies de l'orgasme	<1	1	1	1	2
Troubles du sommeil	<1	1	<1	2	1
Troubles rénaux et urinaires					
Dysurie	<1	<1	0	3	2
Retard de la miction	0	<1	1	2	2
Troubles de l'appareil reproducteur et des seins					
Dysménorrhée	1	0	1	2	<1
Retard de l'éjaculation	<1	<1	2	3	3
Troubles de l'éjaculation	0	0	1	1	2
Dysfonction érectile	1	1	2	3	5
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux					
Bâillements	<1	1	1	4	3
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés					
Hyperhidrose	4	10	11	18	21
Sueurs nocturnes	1	2	1	1	1
Éruptions cutanées	<1	1	1	2	<1
Troubles vasculaires					
Bouffées de chaleur	<1	1	1	2	2
Hypertension	1	1	1	2	1

Effets indésirables de nature sexuelle survenus durant le traitement

Le tableau 3 montre l'incidence des effets indésirables de nature sexuelle survenus durant le traitement chez ≥ 1 % des patients atteints d'un trouble dépressif majeur de n'importe quel groupe recevant des comprimés de desvenlafaxine à libération prolongée à doses fixes

(essais cliniques de précommercialisation de 8 semaines, contrôlés par placebo, sur l'administration de doses fixes ou de doses variables).

Tableau 3 : Fréquence (%) des effets indésirables de nature sexuelle survenus durant le traitement (≥ 1 % chez les hommes et les femmes de n'importe quel groupe recevant des comprimés de Desvenlafaxine à libération prolongée) lors des études comparatives avec placebo de courte durée sur le trouble dépressif majeur

	Comprimés de Desvenlafaxine à libération prolongée				
	Placebo (n = 239)	50 mg (n = 108)	100 mg (n = 157)	200 mg (n = 131)	400 mg (n = 154)
Hommes seulement					
Anorgasmie	0	0	3	5	8
Baisse de la libido	1	4	5	6	3
Anomalie de l'orgasme	0	0	1	2	3
Retard d'éjaculation	< 1	1	5	7	6
Dysfonctionnement érectile	1	3	6	8	11
Trouble d'éjaculation	0	0	1	2	5
Absence d'éjaculation	0	1	0	2	2
Troubles sexuels	0	1	0	0	2
Femmes seulement					
Anorgasmie	0	1	1	0	3

Autres effets indésirables survenus durant le traitement lors des essais cliniques menés avant et après la commercialisation

Ensemble des essais cliniques sur le trouble dépressif majeur

La liste qui suit est basée sur les termes préférés du dictionnaire MedDRA et reflète les effets indésirables survenus durant le traitement et signalés chez les sujets qui ont reçu une dose quelconque (de 10 à 400 mg) des comprimés de desvenlafaxine à libération prolongée durant les essais de courte et de longue durée. En général, les effets indésirables ont été plus fréquents pendant la première semaine du traitement.

Les effets indésirables survenus durant le traitement sont classés par appareil, système ou organe et sont énumérés par ordre décroissant de fréquence selon les définitions suivantes :

Très fréquent : ≥ 10 % des sujets

Fréquent : ≥ 1 % et < 10 % des sujets

Peu fréquent : $\geq 0,1$ % et < 1 % des sujets

Rare : $\geq 0,01$ % et $< 0,1$ % des sujets

Très rare : < 0,01 % des sujets

Appareil, système ou organe	Effets indésirables survenus durant le traitement
Troubles du système immunitaire	
Peu fréquent	Hypersensibilité
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Fréquent	Diminution de l'appétit
Rare	Hyponatrémie
Troubles psychiatriques	
Très fréquent	Insomnie
Fréquents	Syndrome de sevrage, anxiété, nervosité, rêves anormaux, irritabilité, baisse de la libido, anorgasmie
Peu fréquents	Dépersonnalisation, anomalies de l'orgasme
Rares	Manie, hypomanie, hallucinations
Troubles du système nerveux	
Très fréquents	Céphalées, étourdissements, somnolence
Fréquents	Tremblements, paresthésie, perturbation de l'attention, dysgueusie
Peu fréquents	Syncope, dyskinésie
Rares	Convulsions, dystonie
Troubles oculaires	
Fréquents	Vision trouble, mydriase
Troubles de l'oreille et du labyrinthe	
Fréquents	Vertiges, acouphène
Troubles cardiaques	
Fréquents	Palpitations, tachycardie
Troubles vasculaires	
Fréquents	Augmentation de la tension artérielle, bouffées vasomotrices
Peu fréquents	Hypotension orthostatique, froideur des extrémités
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	
Fréquent	Bâillements
Peu fréquent	Épistaxis
Troubles gastro-intestinaux	
Très fréquents	Nausées, sécheresse buccale
Fréquents	Constipation, diarrhée, vomissements
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés	
Très fréquent	Hyperhidrose
Fréquent	Éruptions cutanées
Peu fréquent	Alopécie
Rares	Œdème angio-neurotique, réaction de photosensibilité
Troubles des tissus musculaires, conjonctifs ou osseux	
Fréquent	Raideur musculosquelettique
Troubles rénaux et urinaires	
Peu fréquents	Rétention urinaire, retard de la miction, protéinurie
Troubles de l'appareil reproducteur et des seins	
Fréquents	Dysfonction érectile, retard de l'éjaculation
Peu fréquents	Trouble de l'éjaculation, absence d'éjaculation, dysfonctionnement sexuel
Troubles généraux et réactions au point d'injection	
Fréquents	Fatigue, asthénie, frissons, énervement
Examens	
Fréquents	Anomalies du bilan hépatique, gain de poids, perte de poids
Peu fréquents	Augmentation de la cholestérolémie, augmentation de la triglycéridémie, augmentation de la prolactinémie

Effets indésirables cardiaques ischémiques

Pendant les essais cliniques, des cas peu fréquents de manifestations indésirables cardiaques ischémiques, y compris des cas d'ischémie du myocarde, d'infarctus du myocarde et d'occlusion d'une artère coronaire nécessitant une revascularisation, ont été rapportés chez des patients qui présentaient plusieurs facteurs de risque sous-jacents de maladies cardiaques. Plus de patients sous desvenlafaxine que de patients sous placebo ont présenté de telles manifestations (*voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire](#)*).

Symptômes liés à l'arrêt du traitement

Les effets indésirables associés à l'arrêt brusque du traitement ou à une diminution soudaine ou graduelle de la dose lors des essais cliniques de précommercialisation sur le trouble dépressif majeur qui sont survenus à une fréquence $\geq 5\%$ comprennent les suivants : étourdissements, nausées, céphalées, irritabilité, diarrhée, anxiété, rêves anormaux, fatigue et hyperhidrose. En général, la fréquence de ces symptômes a augmenté selon la durée du traitement (*voir [POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#) et [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)*).

Hypotension orthostatique

Sur les 4 158 sujets des essais cliniques de précommercialisation ayant porté sur des comprimés de desvenlafaxine à libération prolongée, 6 % avaient ≥ 65 ans. Aucune différence globale d'innocuité ou d'efficacité n'a été décelée entre ces sujets et les sujets plus jeunes. Par contre, l'hypotension orthostatique était plus fréquente chez les patients de ≥ 65 ans que chez ceux de < 65 ans traités par la desvenlafaxine. Une plus grande sensibilité de certaines personnes âgées ne peut pas être exclue. On doit tenir compte d'une diminution possible de la clairance rénale de la desvenlafaxine chez les patients âgés au moment de déterminer leur dose (*voir [POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#) Considérations posologiques, Personnes âgées ainsi que [MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Personnes âgées](#)*).

Changements électrocardiographiques

Lors d'essais cliniques de précommercialisation d'une durée maximale de 8 semaines sur le trouble dépressif majeur, on a procédé à des électrocardiographies chez 1 492 sujets qui recevaient des comprimés de desvenlafaxine à libération prolongée et 984 sujets qui recevaient un placebo. Aucune différence cliniquement pertinente n'a été observée entre les sujets ayant reçus des comprimés de desvenlafaxine à libération prolongée ceux ayant reçus le placebo en ce qui concerne les intervalles QT, QTc, PR et QRS. Lors d'une étude approfondie basée sur des critères déterminés d'avance, la desvenlafaxine n'a pas prolongé l'intervalle QT. Aucune différence n'a été observée entre le placebo et la desvenlafaxine en ce qui a trait à

l'intervalle QRS (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**).

Une étude approfondie sur le QTc a été réalisée pour déterminer l'effet possible des doses de 200 mg et de 600 mg des comprimés de desvenlafaxine à libération prolongée sur l'intervalle QT.

Tableau 4 : Différence estimée du QTc (et intervalle de confiance à 90 %) entre le traitement et le placebo, par rapport aux valeurs initiales appariées dans le temps, 8 heures après la prise, d'après différentes formules de correction pour la fréquence cardiaque^a

Traitement	Différence (ms) du QT corrigé avec la formule de Fridericia	Différence (ms) du QT Corrigé pour la population étudiée
200 mg des comprimés de desvenlafaxine à libération prolongée ^b	1,5 (-0,88; 3,88)	3,18 (0,87; 5,50)
600 mg des comprimés de desvenlafaxine à libération prolongée ^b	-2,43 (-4,90; 0,04)	0,98 (-1,42; 3,38)
400 mg de moxifloxacine (traitement de comparaison)	10,80 (8,44; 13,16)	10,92 (8,62; 13,22)

a. Moyenne (intervalle de confiance à 90%)

b. Les doses de 200 et de 600 mg des comprimés de Desvenlafaxine à prolongée constituent respectivement 2 et 6 fois la dose maximale recommandée.

Anomalies dans les résultats hématologiques et biochimiques

Bilan lipidique

On a observé une augmentation des concentrations sériques du cholestérol total, du cholestérol LDL et des triglycérides mesurées à jeun pendant des essais cliniques contrôlés.

Dans certains cas, ces anomalies pouvaient avoir une pertinence clinique (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**, *Élévation de la cholestérolémie ainsi que Surveillance et analyses de laboratoire, Bilan lipidique*).

Les pourcentages de sujets qui dépassaient le seuil préalablement établi pour les valeurs aberrantes sont présentés dans le tableau 5.

Tableau 5 : Proportion (%) de sujets ayant présenté des anomalies lipidiques d'une pertinence clinique possible dans l'ensemble des essais cliniques contrôlés par placebo, de courte durée

	----- Comprimés de desvenlafaxine à libération prolongée -----					
	Placebo ^a	50 mg	100 mg	200 mg	400 mg	50-400 mg ^a
Cholestérol total						
Augmentation ≥ 1,29 mmol/L et valeur absolue ≥ 6,75 mmol/L	2	3	4	4	10	5
Cholestérol LDL						
Augmentation ≥ 1,29 mmol/L et valeur absolue ≥ 4,91 mmol/L	< 1	1	0	1	2	1
Triglycérides						
≥ 3,7 mmol/L	3	2	1	4	6	3

a. Selon les données de toutes les études contrôlées par placebo, de courte durée, à dose fixe ou à dose variable.

Protéinurie

Une protéinurie est apparue pendant le traitement de 6,4 % des sujets recevant des comprimés de desvenlafaxine à libération prolongée dans le cadre des études de précommercialisation contrôlées par placebo. La protéinurie, qui était habituellement minime, n'était pas associée à des élévations de l'azote uréique ou de la créatinine ni à des effets indésirables. La raison de cet accroissement de l'élimination de protéines n'a pas été élucidée, mais la stimulation noradrénergique pourrait être en cause.

Modifications des signes vitaux

Les tableaux 6 et 7 comportent un résumé des changements observés lors des essais de précommercialisation de courte durée, contrôlés par placebo sur l'utilisation des comprimés de desvenlafaxine à libération prolongée dans le traitement du trouble dépressif majeur.

Tableau 6 : Changements moyens observés lors de l'évaluation finale des signes vitaux dans l'ensemble des essais cliniques de courte durée à doses fixes contrôlés par placebo

	----- Comprimés de desvenlafaxine à libération prolongée -----				
	Placebo	50 mg	100 mg	200 mg	400 mg
Tension artérielle					
Tension systolique en décubitus (mmHg)	- 1,4	1,2	2,0	2,5	2,1
Tension diastolique en décubitus (mmHg)	- 0,6	0,7	0,8	1,8	2,3
Pouls					
Pouls en décubitus (bpm)	- 0,3	1,3	1,3	0,9	4,1
Poids (kg)	0,0	- 0,4	- 0,6	- 0,9	- 1,1

Lors de l'évaluation finale d'une phase à double insu, contrôlée par placebo d'une durée de 6 mois qui s'inscrivait dans un essai de longue durée chez des patients ayant répondu à un traitement par des comprimés de desvenlafaxine à libération prolongée au cours d'une phase initiale ouverte de 12 semaines, on n'a noté aucune différence statistique de changement pondéral moyen entre les sujets sous des comprimés de desvenlafaxine à libération prolongée et ceux sous placebo.

Le tableau 7 montre l'incidence d'hypertension soutenue telle que définie par les critères suivants : une tension diastolique ≥ 90 mmHg et supérieure à la valeur initiale d'au moins 10 mmHg, mesurée en décubitus à l'occasion de 3 consultations consécutives.

Tableau 7 : Incidence (%) de patients présentant une hypertension soutenue dans l'ensemble des essais cliniques de courte durée à doses fixes

	----- Comprimés de desvenlafaxine à libération prolongée -----				
	Placebo	50 mg	100 mg	200 mg	400 mg
Hypertension soutenue	0,5	1,3	0,7	1,1	2,3

Effets indésirables du médicament chez l'enfant et l'adolescent (< 18 ans)

L'innocuité et l'efficacité de **Taro-Desvenlafaxine** n'ont pas été établies chez les moins de 18 ans; le médicament n'est donc pas indiqué dans cette population (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS*, Populations particulières, Enfants).

Tous les effets indésirables mentionnés précédemment, observés chez des adultes atteints d'un TDM, pourraient se produire chez les enfants et les adolescents traités par **Taro-Desvenlafaxine**. D'autres effets indésirables d'intérêt (dont des variations des paramètres de laboratoire et des signes vitaux) sont résumés plus bas.

Les effets énumérés sont ceux qui se sont révélés pires chez les enfants que chez les adultes à la dose thérapeutique recommandée, soit en raison d'une plus forte fréquence ou d'un plus grand écart de fréquence comparativement au placebo.

Tableau 8: Effets indésirables observés lors d'un traitement de courte durée (8 semaines) chez des enfants et des adolescents atteints d'un trouble dépressif majeur, reconnus comme étant pires dans cette population que chez l'adulte, ou survenus uniquement chez les moins de 18 ans et plus fréquemment sous Desvenlafaxine comprimés à libération prolongée que sous placebo

Groupe d'âge	Comprimés de desvenlafaxine à libération prolongée		Placebo	
	Fréquence	n/N	Fréquence	n/N
Tous (de 7 à 11 ans et de 12 à 17 ans)				
Perte de poids ¹ (≥3.5% du poids initial)	17%	60/356*	7%	16/231*
Douleur abdominale haute ²	10%	34/358	7%	16/232
De 7 à 11 ans				
Diarrhée ²	7%	8/116	1%	1/78
Triglycérides ¹ (hausse > 2,258 mmol/L)	19%	19/102*	7%	5/72*
Hémoglobininurie ¹	6%	6/102*	3%	2/72*
Pression artérielle systolique orthostatique ¹ (baisse ≥ 20 mmHg lors du passage de la position couchée à la position debout)	8%	9/116	1%	1/78
De 12 à 17 ans				
Dorsalgie/douleur du flanc ²	3%	8/242	0%	0/154

*Nombre de sujets pour qui les résultats des épreuves étaient disponibles

¹Résultat d'épreuve de laboratoire ou paramètre Clinique

²Termes du MedDRA

Les risques associés à la prise à plus long terme de comprimés à libération prolongée de desvenlafaxine ont été évalués au cours d'études de prolongation ouvertes de 6 mois chez des patients de 7 à 17 ans atteints d'un TDM. Dans l'ensemble de la population exposée aux comprimés de desvenlafaxine à libération prolongée, la fréquence d'une perte de poids ≥ 3,5 % s'est chiffrée à 23 % (156/684). Dans environ 22 % (35/156) de ces cas, la perte de poids persistait à la fin de l'étude.

L'innocuité à long terme de **Taro-Desvenlafaxine** – notamment en ce qui a trait aux effets sur la croissance, la maturation et le développement comportemental – chez les patients de moins de 18

ans n'a pas été évaluée de façon formelle.

Tendances suicidaires:

Lors des études évaluant la desvenlafaxine chez l'enfant et l'adolescent, les comportements et les idées suicidaires ont été consignés à l'aide de l'échelle C-SSRS (*Columbia Suicide Severity Rating Scale*) à chaque visite. Les taux d'incidence énoncés ci-dessous excluent les manifestations classées en tant que « comportements d'automutilation sans intention suicidaire ».

Selon les données groupées des deux études comparatives avec placebo de 8 semaines, l'incidence des tendances suicidaires a été de 12,1 % (28/231) sous placebo et de 12,6 % (45/356) sous les comprimés de desvenlafaxine à libération prolongée. Au cours des études de prolongation ouvertes de 26 semaines (incluant les études susmentionnées), l'incidence des tendances suicidaires a été de 15,4 % (105/680).

L'innocuité et l'efficacité de **Taro-Desvenlafaxine** n'ont pas été établies chez les moins de 18 ans; l'emploi du médicament est donc déconseillé dans cette population.

Effets indésirables relevés depuis l'homologation

Les effets indésirables mentionnés ci-dessous ont été recensés après l'autorisation de mise en marché des comprimés de desvenlafaxine à libération prolongée. Comme ces effets sont déclarés volontairement par une population de taille incertaine, leur fréquence ne peut pas toujours être établie avec certitude.

Troubles cardiaques – cardiomyopathie liée au stress (cardiomyopathie Takotsubo)

Troubles gastro-intestinaux – hémorragie gastro-intestinale, pancréatite aiguë

Troubles du système nerveux – syndrome sérotoninergique

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés – syndrome de Stevens-Johnson, érythrodermie bulleuse avec épidermolyse, érythème polymorphe.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Interactions médicamenteuses graves

Inhibiteurs de la monoamine-oxydase : voir **CONTRE-INDICATIONS** et, ci-après, **Interactions médicament-médicament.**

Aperçu

Certaines études ont été menées sur les interactions médicamenteuses. La pharmacocinétique

linéaire de la desvenlafaxine, son métabolisme simple et non influencé par le polymorphisme du cytochrome P450, ses interactions faibles avec les substrats étudiés et son faible taux de fixation protéique font qu'elle risque peu d'interagir avec d'autres médicaments d'ordonnance.

Interactions médicament-médicament

Inhibiteurs de la monoamine oxydase

La prise d'un IMAO est une contre-indication du succinate de desvenlafaxine. Le succinate de desvenlafaxine ne doit pas être administré en association avec un IMAO ou moins de 14 jours après l'arrêt d'un tel traitement. En raison de la demi-vie du succinate de desvenlafaxine, il faut attendre au moins 7 jours après l'arrêt du succinate de desvenlafaxine avant de commencer un traitement par un IMAO (*voir* **CONTRE-INDICATIONS**).

Syndrome sérotoninergique

Comme tel est le cas avec les autres agents sérotoninergiques, un syndrome sérotoninergique, maladie susceptible de menacer la vie, peut apparaître durant un traitement par la desvenlafaxine, en particulier si elle est administrée avec d'autres agents qui peuvent influencer les systèmes de neurotransmission sérotoninergique (y compris les triptans, les ISRS, d'autres IRSN, les amphétamines, le lithium, la sibutramine, le fentanyl et ses analogues, le dextrométhorphan, le tramadol, le tapentadol, la mépéridine, la méthadone, la pentazocine et le millepertuis [*Hypericum perforatum*]), des médicaments qui perturbent le métabolisme de la sérotonine (tels que les IMAO, y compris le linézolide [antibiotique de la classe des IMAO, non-sélectif et réversible], et le bleu de méthylène; *voir* **CONTRE-INDICATIONS**) ou des précurseurs de la sérotonine (tels que des suppléments de tryptophane). Le syndrome sérotoninergique peut se manifester par les symptômes suivants : changements de l'état mental, instabilité neurovégétative, anomalies neuromusculaires et symptômes gastro-intestinaux (*voir* **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

Si le tableau clinique justifie l'administration de desvenlafaxine avec un ISRS, un IRSN ou un agoniste du récepteur de la 5-hydroxytryptamine (triptan), il est conseillé de suivre le patient de près, surtout au début du traitement et quand la dose est augmentée. L'administration concomitante de desvenlafaxine et d'un précurseur de la sérotonine (comme les suppléments de tryptophane) n'est pas recommandée.

Médicaments agissant sur le système nerveux central (SNC)

Aucune évaluation systématique n'a été menée sur le risque lié à l'emploi du succinate de desvenlafaxine avec d'autres médicaments agissant sur le SNC. Par conséquent, l'administration de succinate de desvenlafaxine en association avec d'autres médicaments agissant sur le SNC impose la prudence.

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

La libération plaquettaire de sérotonine joue un rôle important dans l'hémostase. Des études épidémiologiques de cohortes ou cas-témoins ont mis en évidence une association entre la prise de psychotropes qui interfèrent avec le recaptage de la sérotonine et la survenue d'une hémorragie digestive haute. Ces études ont aussi démontré que la prise concomitante d'un AINS, d'AAS ou d'un autre anticoagulant peut potentialiser ce risque d'hémorragie.

Des effets anticoagulants différents, y compris plus de saignement, ont été rapportés quand un ISRS ou un IRSN était administré avec la warfarine. Quand le traitement par **Taro-Desvenlafaxine** est amorcé ou cessé, il faut suivre de près les patients sous warfarine (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hématologie, Saignements anormaux*).

Possibilité que d'autres médicaments influencent le succinate de desvenlafaxine (*voir aussi MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE*)

Inhibiteurs de la CYP3A4

La CYP3A4 intervient de façon marginale dans le métabolisme de **Taro-Desvenlafaxine**. Lors d'une étude clinique, le kétoconazole (200 mg deux fois par jour) a augmenté l'aire sous la courbe de la concentration en fonction du temps (ASC) des Comprimés de desvenlafaxine à libération prolongée (une seule dose de 400 mg) d'environ 43 % et la C_{max} , d'environ 8 %. L'emploi concomitant de **Taro-Desvenlafaxine** et d'un inhibiteur puissant de la CYP3A4 pourrait entraîner des concentrations plus fortes de **Taro-Desvenlafaxine**.

Inhibiteurs d'autres isoenzymes du cytochrome P450

D'après des données in vitro, les médicaments qui inhibent les isoenzymes 1A1, 1A2, 2A6, 2D6, 2C8, 2C9, 2C19 et 2E1 du cytochrome P450 ne devraient pas produire un effet notable sur les caractéristiques pharmacocinétiques de la desvenlafaxine.

Possibilité que la desvenlafaxine influence d'autres médicaments (*voir aussi MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE*)

Médicaments métabolisés par la CYP2D6

Les études cliniques ont démontré que la desvenlafaxine n'exerce pas un effet cliniquement pertinent sur le métabolisme de la CYP2D6 à la dose de 100 mg par jour. Quand le succinate de desvenlafaxine a été administré (à raison de 100 mg par jour) avec une seule dose de 50 mg de désipramine, un substrat de la CYP2D6, l'ASC de la désipramine a augmenté d'à peu près 17 %. Avec l'administration d'une dose de 400 mg de desvenlafaxine (8 fois la dose recommandée de 50 mg), l'ASC de la désipramine a augmenté d'environ 90 %. Quand le succinate de

desvenlafaxine a été administré à raison de 100 mg par jour avec une dose unique de 60 mg de codéine, un substrat de la CYP2D6 métabolisé en morphine, l'ASC de la codéine est demeuré inchangé et celui de la morphine a diminué d'environ 8 %. L'utilisation concomitante de desvenlafaxine et d'un médicament métabolisé par la CYP2D6 pourrait faire augmenter les concentrations de ce médicament et faire diminuer les concentrations de ses métabolites produits par la CYP2D6.

Médicaments métabolisés par la CYP3A4

In vitro, la desvenlafaxine n'inhibe pas l'isoenzyme CYP3A4 et ne l'induit pas. Dans une étude clinique, quand la desvenlafaxine a été administrée (400 mg par jour) avec une seule dose de 4 mg de midazolam, un substrat de la CYP3A4, l'ASC et la C_{\max} du midazolam ont diminué respectivement d'environ 31 % et 16 %. Dans une deuxième étude clinique, quand la desvenlafaxine a été administrée (50 mg par jour) avec une seule dose de 4 mg de midazolam, l'ASC et la C_{\max} du midazolam ont diminué respectivement d'environ 29 % et 14 %. L'utilisation concomitante de la desvenlafaxine et d'un médicament métabolisé par la CYP3A4 pourrait entraîner une diminution de l'exposition à ce médicament.

Médicaments métabolisés à la fois par la CYP2D6 et la CYP3A4

Les études cliniques sur l'aripiprazole et le tamoxifène indiquent que la desvenlafaxine administrée à une dose représentant le double de la dose quotidienne recommandée (soit 100 mg par jour) n'exerce pas un effet cliniquement pertinent sur les médicaments dont la transformation dépend autant de l'isoenzyme CYP2D6 que de la CYP3A4.

On a étudié l'administration d'une dose quotidienne de 100 mg de succinate de desvenlafaxine en association avec une seule dose de 5 mg d'aripiprazole, un substrat de la CYP2D6 et de la CYP3A4 dont la biotransformation donne le déhydro-aripiprazole, un métabolite actif.

On a également étudié l'administration d'une dose unique de 40 mg de tamoxifène, qui se transforme en deux métabolites actifs (le 4-hydroxytamoxifène et l'endoxifène) par l'intermédiaire de la CYP2D6 et de la CYP3A4 chez des sujets prenant du succinate de desvenlafaxine à raison de 100 mg par jour.

Médicaments métabolisés par la CYP1A2, la CYP2A6, la CYP2C8, la CYP2C9 ou la CYP2C19

La desvenlafaxine n'inhibe pas les isoenzymes 1A2, 2A6, 2C8, 2C9 et 2C19 du cytochrome P450 in vitro; elle ne devrait pas modifier la pharmacocinétique des médicaments qui sont métabolisés par ces isoenzymes.

Électroconvulsivothérapie

Il n'existe aucune donnée clinique établissant les risques ou les bienfaits de l'association de l'électroconvulsivothérapie et d'un traitement par comprimés de desvenlafaxine à libération prolongée chez les patients atteints d'un TDM.

Transport par la P-glycoprotéine

In vitro, la desvenlafaxine n'est ni un substrat ni un inhibiteur de la P-glycoprotéine. Les propriétés pharmacocinétiques de la desvenlafaxine ont peu de chances d'être modifiées par des médicaments qui inhibent la P-glycoprotéine, et la desvenlafaxine a peu de chances de modifier celles des médicaments qui sont des substrats de ce transporteur.

Interactions médicament-aliment

Les aliments ne changent pas la biodisponibilité de la desvenlafaxine.

Interactions médicament-plante médicinale

Millepertuis

Comme tel est le cas avec les ISRS, des interactions pharmacodynamiques peuvent se produire entre **Taro-Desvenlafaxine** et le millepertuis, une plante médicinale, et pourraient accroître les effets indésirables (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Syndrome sérotoninergique**).

Effets sur les résultats des épreuves de laboratoire

Des résultats faussement positifs aux dosages immunologiques de dépistage de la phencyclidine (PCP) et de l'amphétamine dans les urines ont été obtenus chez des patients traités par des comprimés de desvenlafaxine à libération prolongée, en raison du manque de spécificité des épreuves de dépistage. Des résultats faussement positifs peuvent être obtenus pendant plusieurs jours après l'interruption du traitement par **Taro-Desvenlafaxine**. Des épreuves de confirmation telles que le couplage chromatographie gazeuse-spectométrie de masse permettront de distinguer **Taro-Desvenlafaxine** du PCP et de l'amphétamine.

Interactions médicament-mode de vie

Éthanol

Comme tel est le cas avec tous les médicaments agissant sur le SNC, on devrait conseiller aux patients d'éviter la consommation d'alcool pendant le traitement par le succinate de desvenlafaxine.

Altération des capacités cognitives et motrices

Une étude clinique évaluant les effets de la desvenlafaxine sur le comportement de personnes en bonne santé n'a pas révélé d'altération cliniquement importante des performances comportementales complexes, psychomotrices ou cognitives. Cependant, comme tout médicament agissant sur le SNC peut altérer le jugement, la pensée ou les capacités motrices, on devrait conseiller aux patients de ne pas utiliser de machines dangereuses, y compris une automobile, avant d'être raisonnablement certains que le traitement par **Taro-Desvenlafaxine** ne nuit pas à leur capacité d'effectuer de telles activités.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Généralités

Taro-Desvenlafaxine n'est pas indiqué chez les enfants de moins de 18 ans (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), ASSOCIATION POSSIBLE AVEC DES CHANGEMENTS COMPORTEMENTAUX ET ÉMOTIONNELS, DONT L'AUTOMUTILATION).

Posologie recommandée et ajustement posologique

Traitement initial

La dose initiale recommandée de **Taro-Desvenlafaxine** (comprimés de desvenlafaxine à libération prolongée) est de 50 mg une fois par jour, avec ou sans nourriture. Lors des essais cliniques, les doses supérieures à 50 mg/jour ne se sont pas révélées plus efficaces. Si un médecin juge qu'une dose supérieure à 50 mg/jour est justifiée pour un patient donné, la dose quotidienne ne doit pas dépasser 100 mg. Lors des essais cliniques, les doses de 50 à 400 mg/jour se sont avérées efficaces, mais les doses supérieures à 50 mg/jour n'étaient pas plus avantageuses, et les effets indésirables et les abandons étaient plus fréquents aux fortes doses. On doit réévaluer périodiquement l'état des patients pour déterminer s'il est nécessaire de poursuivre le traitement.

Traitement d'entretien, de stabilisation ou prolongé

On admet généralement que les épisodes aigus de dépression majeure nécessitent une pharmacothérapie continue de plusieurs mois ou plus après l'obtention d'une réponse au traitement de l'épisode aigu. L'efficacité d'un traitement de longue durée par des comprimés de desvenlafaxine à libération prolongée (jusqu'à 26 semaines, à 50 mg par jour) a été démontrée dans un essai comparatif avec placebo chez des patients qui avaient répondu à un traitement de 20 semaines administré en mode ouvert. On doit réévaluer périodiquement l'état des patients pour déterminer s'il est nécessaire de poursuivre le traitement.

Il est recommandé de prendre **Taro-Desvenlafaxine** environ à la même heure chaque jour.

Les comprimés **Taro-Desvenlafaxine** doivent être avalés tout entiers avec un liquide, sans être mâchés, coupés ou écrasés. En raison de la libération contrôlée du médicament, les comprimés **Taro-Desvenlafaxine** ne conviennent qu'aux patients qui peuvent les avaler tout entiers.

Dose oubliée

Si on oublie une dose, on doit la prendre dès qu'on se rend compte de l'oubli. S'il est presque l'heure de prendre la dose suivante, on doit laisser tomber celle qui a été oubliée. Les patients doivent être avertis de ne pas doubler la dose pour « compenser » la dose oubliée.

Arrêt du traitement par Taro-Desvenlafaxine

Des symptômes associés à l'arrêt d'un traitement par **Taro-Desvenlafaxine**, par d'autres IRSN ainsi que par des ISRS ont été signalés (*voir* **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**, **Symptômes liés à l'arrêt du traitement** et **EFFETS INDÉSIRABLES**, **Symptômes liés à l'arrêt du traitement**). À l'arrêt du traitement, il convient de rechercher ces symptômes. Il est recommandé de réduire graduellement la dose au lieu d'arrêter brusquement le traitement. Si des symptômes intolérables surviennent après une réduction de la dose ou l'arrêt du traitement, on peut envisager la possibilité de revenir à la dose précédemment prescrite. Le médecin pourra ensuite diminuer de nouveau la dose, mais de façon plus graduelle. Dans certains cas, l'arrêt du traitement peut s'échelonner sur plusieurs mois ou plus longtemps.

Remplacement d'autres antidépresseurs par Taro-Desvenlafaxine

Des symptômes liés à l'arrêt du traitement ont été signalés chez des patients qui ont changé leur antidépresseur, dont la venlafaxine, pour **Taro-Desvenlafaxine**. Il peut être nécessaire de diminuer graduellement la dose de l'antidépresseur initial afin de réduire les symptômes liés à l'arrêt du traitement (*voir* **CONTRE-INDICATIONS**).

Remplacement d'un IMAO par TARO-DESVENLAFAXINE ou vice versa

Au moins 14 jours devraient s'écouler entre l'arrêt d'un IMAO et le début d'un traitement par **Taro-Desvenlafaxine**. De plus, en raison de la demi-vie du succinate de desvenlafaxine, il faut attendre au moins 7 jours après l'arrêt de ce dernier avant de commencer un traitement par un IMAO.

Emploi de Taro-Desvenlafaxine avec un IMAO réversible comme le linézolide ou le bleu de méthylène Il ne faut pas amorcer un traitement par **Taro-Desvenlafaxine** chez un patient traité par un IMAO réversible comme le linézolide ou le bleu de méthylène injectable, en raison de

l'augmentation du risque de syndrome sérotoninergique (*voir* **CONTRE-INDICATIONS**). Pour les patients dont l'état mental nécessite un traitement urgent, des interventions non pharmacologiques, comme l'hospitalisation, doivent être envisagées.

Il se peut qu'un patient sous **Taro-Desvenlafaxine** doive recevoir un traitement urgent par le linézolide ou le bleu de méthylène injectable. S'il n'existe aucune solution de rechange acceptable au linézolide ou au bleu de méthylène injectable et qu'on estime que les bienfaits escomptés d'un traitement par l'un de ces agents l'emportent sur le risque de syndrome sérotoninergique chez un patient donné, le traitement par **Taro-Desvenlafaxine** doit être interrompu promptement, puis le linézolide ou le bleu de méthylène injectable peut être administré. Le patient doit ensuite faire l'objet d'une surveillance visant à déceler tout symptôme de syndrome sérotoninergique durant 2 semaines ou jusqu'à 24 heures après la dernière dose de linézolide ou de bleu de méthylène, selon la première de ces éventualités (*voir* **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**). Le traitement par **Taro-Desvenlafaxine** peut être repris 24 heures après la dernière dose de linézolide ou de bleu de méthylène injectable.

Considérations posologiques

Insuffisance rénale sévère ou terminale

La dose recommandée pour les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine sur 24 heures inférieure à 30 mL/min) ou terminale est de 50 mg tous les deux jours. En raison des variations interindividuelles de la clairance chez ces patients, il peut être souhaitable d'individualiser la dose. Une dose supplémentaire ne devrait pas être administrée aux patients après la dialyse (*voir* **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Insuffisance rénale**).

Insuffisance hépatique

Il n'est pas nécessaire d'ajuster la posologie chez les patients atteints d'insuffisance hépatique (*voir* **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Insuffisance hépatique**).

Personnes âgées (≥ 65 ans)

Il n'est pas nécessaire d'ajuster la posologie en raison de l'âge uniquement. On doit cependant tenir compte d'une réduction possible de la clairance de **Taro-Desvenlafaxine** au moment de déterminer la dose à administrer (*voir* **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Personnes âgées**).

Enfants

Taro-Desvenlafaxine n'est pas indiqué chez les enfants de moins de 18 ans. Son efficacité n'a pas

pu être démontrée lors de deux études comparatives avec placebo menées auprès de 587 sujets âgés de 7 à 17 ans atteints d'un TDM. En effet, aucune de ces deux études de courte durée n'a relevé de différence statistiquement ou cliniquement significative entre les comprimés à libération prolongée de desvenlafaxine et le placebo (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, ASSOCIATION POSSIBLE AVEC DES CHANGEMENTS COMPORTEMENTAUX ET ÉMOTIONNELS, DONT L'AUTOMUTILATION et MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Enfants**).

Arrêt du traitement

Si possible, il est recommandé de réduire graduellement la dose au lieu d'arrêter brusquement le traitement. La réduction graduelle doit tenir compte de facteurs individuels tels que la dose et la durée du traitement (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et EFFETS INDÉSIRABLES**).

SURDOSAGE

Expérience humaine

L'expérience clinique sur le surdosage en succinate de desvenlafaxine est limitée. Aucun cas de surdosage aigu mortel en succinate de desvenlafaxine n'a été signalé pendant les essais cliniques de précommercialisation.

Dans le cadre des essais de précommercialisation sur le trouble dépressif majeur, 4 adultes se sont rétablis après avoir ingéré des doses supérieures à 800 mg de desvenlafaxine (4 000 mg [desvenlafaxine seulement]; 900, 1 800 et 5 200 mg [desvenlafaxine en association avec d'autres médicaments]). De plus, l'enfant de 11 mois d'un sujet a ingéré accidentellement 600 mg de desvenlafaxine, a été traité et s'est rétabli. Les effets indésirables qui sont survenus 5 jours ou moins après une surdose de plus de 600 mg et qui étaient peut-être liés à la desvenlafaxine étaient les suivants : céphalées, vomissements, agitation, étourdissements, nausées, constipation, diarrhée, sécheresse de la bouche, paresthésie et tachycardie.

La desvenlafaxine est le principal métabolite actif de la venlafaxine. L'expérience acquise sur le surdosage en venlafaxine (la molécule mère de la desvenlafaxine) est présentée ci-dessous; la même information se trouve dans la section *Surdosage* de la monographie de la venlafaxine.

Données de post-commercialisation relatives à EFFEXOR

Les cas de surdosage rapportés depuis la commercialisation de la venlafaxine sont survenus principalement en association avec d'autres médicaments ou de l'alcool. Les manifestations les plus fréquentes qu'ils ont entraînées sont une tachycardie, une perte de conscience (allant de la

somnolence au coma), une mydriase, des convulsions et des vomissements. Des changements électrocardiographiques (p. ex. allongement de QT, bloc de branche, allongement de QRS), une tachycardie ventriculaire, une bradycardie, une hypotension, une élévation différée des concentrations plasmatiques de créatine kinase, de la rhabdomyolyse, de la nécrose hépatique, un syndrome sérotoninergique, des vertiges et des décès ont aussi été signalés. Il convient de faire un suivi des taux d'enzymes musculaires chez les patients présentant un surdosage avec la venlafaxine afin de déceler les manifestations précoces de rhabdomyolyse et d'instaurer le traitement approprié. Des rapports de post-commercialisation (dans lesquels les quantités ingérées sont précisées) font état de cas mortels de surdosage par la venlafaxine seule à des doses aussi faibles qu'environ 1 gramme.

D'après des études rétrospectives publiées, le surdosage de la venlafaxine pourrait être associé à un risque accru de mortalité comparativement à ce qui est observé avec les antidépresseurs de type ISRS, mais à un risque moindre par rapport aux antidépresseurs tricycliques. Des études épidémiologiques ont démontré que le fardeau des facteurs de risque de suicide était plus lourd chez les patients traités par la venlafaxine que chez ceux recevant des ISRS. On ignore dans quelle mesure le risque accru d'issue mortelle qui a été observé est attribuable à la toxicité de la venlafaxine en surdosage plutôt qu'à certaines caractéristiques des patients traités.

Pour diminuer les risques de surdosage, il est impératif de ne prescrire que la plus petite quantité de **Taro-Desvenlafaxine** qui soit compatible avec un traitement adéquat.

Traitement du surdosage

Le traitement devrait comporter les mesures générales employées dans les cas de surdosage de n'importe quel ISRS ou IRSN.

Il n'est pas recommandé de provoquer des vomissements. En raison du volume de distribution modéré de ce médicament, les méthodes de diurèse forcée, de dialyse, d'hémo perfusion et d'exsanguinotransfusion sont probablement inutiles. Aucun antidote spécifique de la desvenlafaxine n'est connu.

Il faut dégager les voies respiratoires, oxygéner et ventiler le patient. Il est recommandé de surveiller le rythme cardiaque et les signes vitaux. Un traitement symptomatique et un traitement de soutien général sont aussi recommandés. Il peut être indiqué de procéder à un lavage gastrique au moyen d'un gros tube orogastrique creux tout en protégeant, au besoin, les voies respiratoires, si le surdosage est récent ou si le patient est symptomatique. Du charbon activé doit être administré.

En cas de traitement d'un surdosage, le médecin devrait envisager la possibilité que plusieurs médicaments soient en cause et communiquer avec un centre antipoison pour se renseigner sur le traitement approprié.

Si un surdosage est soupçonné, on doit communiquer avec le centre antipoison régional.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

La desvenlafaxine est le principal métabolite actif de la venlafaxine, qui est aussi approuvée pour le traitement de la dépression. Des études précliniques ont démontré que le succinate de desvenlafaxine est un inhibiteur sélectif du recaptage de la sérotonine et de la noradrénaline. L'efficacité clinique du succinate de desvenlafaxine semble être associée au fait qu'il potentialise la sérotonine et la noradrénaline dans le SNC.

Pharmacodynamique

Lors d'une étude *in vitro*, la desvenlafaxine était dénuée d'une affinité marquée pour de nombreux récepteurs, y compris les récepteurs muscariniques, histaminergiques de type H₁ et α_1 -adrénergiques. La desvenlafaxine était également exempte d'une affinité marquée pour divers canaux ioniques, y compris ceux des ions calcium, chlorure, potassium et sodium, et n'exerçait aucune activité inhibitrice sur la monoamine-oxydase. La desvenlafaxine était dépourvue d'une activité notable dans l'épreuve *in vitro* sur le canal potassique cardiaque, codé par le gène hERG.

Pharmacocinétique

La pharmacocinétique d'une seule dose de desvenlafaxine est linéaire et proportionnelle à la dose pour les doses de 50 à 600 mg/jour. La demi-vie d'élimination terminale moyenne ($t_{1/2}$) est d'environ 11 heures. Avec l'administration d'une dose par jour, les concentrations plasmatiques atteignent l'état d'équilibre en 4 à 5 jours environ. À l'état d'équilibre, l'accumulation de desvenlafaxine dans le temps est linéaire et prévisible à partir des données pharmacocinétiques obtenues avec une seule dose.

La pharmacocinétique de la desvenlafaxine a fait l'objet d'une évaluation approfondie chez la femme et chez l'homme. Il y a des différences minimales selon le sexe. Les données concernant l'ensemble des sujets sont présentées ci-dessous.

Absorption et distribution

Les comprimés de desvenlafaxine à libération prolongée a une biodisponibilité absolue d'environ 80 % après administration orale. Les concentrations plasmatiques maximales (C_{\max}) sont observées à peu près 7,5 heures en moyenne après l'administration orale.

Lorsqu'on a administré des comprimés de desvenlafaxine à libération prolongée à des sujets en bonne santé à jeun ou ayant pris un repas à forte teneur en matières grasses dans une étude sur les effets des aliments, la C_{\max} a été plus élevée de 16 % chez les sujets alimentés, alors que l'ASC a été semblable dans les deux groupes. Cette différence n'étant pas significative, **Taro-Desvenlafaxine** peut être pris avec ou sans repas.

Le taux de fixation de la desvenlafaxine aux protéines plasmatiques est faible (30 %) et indépendant de la concentration du médicament. Son volume de distribution à l'état d'équilibre après administration intraveineuse est de 3,4 l/kg, ce qui indique sa distribution dans des compartiments non vasculaires.

Biotransformation et élimination

La desvenlafaxine est métabolisée principalement par conjugaison (par les isoenzymes UGT) et, dans une moindre mesure, par oxydation. La CYP3A4 est l'isoenzyme du cytochrome P450 qui intervient dans l'oxydation (N-déméthylation) de la desvenlafaxine. Environ 45 % de la desvenlafaxine est excrétée sous forme inchangée dans l'urine au cours des 72 heures suivant l'administration orale. À peu près 19 % de la dose administrée est excrétée sous forme de glucuronide et moins de 5 %, sous forme de N,O-didéméthylvenlafaxine (métabolite formé par oxydation) dans l'urine.

Populations particulières et états pathologiques

Sexe

Lors d'un essai où l'on a administré jusqu'à 300 mg à des sujets en bonne santé, la C_{\max} a été d'environ 25 % plus élevée et l'ASC, d'environ 10 % plus élevée chez les femmes par rapport aux hommes du même âge. Il n'est pas nécessaire d'ajuster la posologie en raison du sexe.

Enfants

Taro-Desvenlafaxine n'est pas indiqué chez les enfants et les adolescents. Son efficacité n'a pas pu être démontrée lors de deux études comparatives de phase III avec placebo menées auprès de 587 sujets âgés de 7 à 17 ans atteints d'un TDM. En effet, aucune de ces deux études de courte durée n'a relevé de différence statistiquement ou cliniquement significative entre les comprimés à libération prolongée de desvenlafaxine et le placebo (voir **EFFETS**

INDÉSIRABLES, Effets indésirables du médicament chez l'enfant et l'adolescent [< 18 ans]).

Étude de pharmacocinétique de phase II

Dans une étude ouverte de phase II menée durant 8 semaines afin d'évaluer l'innocuité, la tolérabilité et les propriétés pharmacocinétiques chez 59 enfants atteints d'un trouble dépressif majeur, des comprimés de desvenlafaxine à libération prolongée ont été administrés à 29 jeunes enfants (de 7 à 11 ans) à raison de 10, 25, 50 ou 100 mg et à 30 adolescents (de 12 à 17 ans) à raison de 25, 50, 100 ou 200 mg. Les valeurs de la clairance orale apparente (Cl/F) moyenne chez les jeunes enfants (extrêmes : 0,441 et 0,540 L/h/kg) ont été plus élevées que celles notées chez 397 adultes (moyenne \pm écart type : $0,31 \pm 0,15$ L/h/kg). Les valeurs de la Cl/F moyenne chez les adolescents (extrêmes : 0,282 et 0,441 L/h/kg) étaient davantage comparables à celles obtenues chez les adultes. L'effet du poids corporel sur l'ASC normalisée en fonction de la dose pourrait être décrit par une équation exponentielle pour chaque groupe d'âge. Une comparaison des prévisions pour l'ASC (normalisée en fonction de la dose) selon l'âge et le poids ou selon le poids seulement a révélé que le poids fournit à lui seul une prévision adéquate de l'ASC. La récupération totale de desvenlafaxine et de N,O-didéméthylvenlafaxine dans l'urine allait de 40 à 61 % chez les jeunes enfants et de 55 à 69 % chez les adolescents. Les données pharmacocinétiques obtenues dans le cadre de cette étude menée chez des enfants et la comparaison avec les valeurs notées chez des adultes doivent être considérées comme des résultats préliminaires.

Parmi les participants à l'étude de pharmacocinétique, 20 jeunes enfants et 20 adolescents ont pris part à une étude de phase II de prolongation sur l'innocuité menée en mode ouvert pendant 6 mois. La dose quotidienne totale des comprimés de desvenlafaxine à libération prolongée était variable : 10, 25, 50 ou 100 mg pour les jeunes enfants et 25, 50, 100 ou 200 mg pour les adolescents. Dix-huit sujets (45 %) ont terminé l'étude de prolongation.

Si l'on tient compte des deux études combinées, 28 sujets (70 %) ont signalé au moins un effet indésirable survenu durant le traitement. Quatre jeunes enfants (20 %) et 3 adolescents (15 %) ont signalé des manifestations indésirables ayant mené à l'abandon du traitement : agressivité (2 jeunes enfants); troubles de l'attention et hyperactivité psychomotrice (1 jeune enfant); négativisme (1 jeune enfant); nausées (1 adolescent); nausées et céphalées (1 adolescent); grossesse (1 adolescent). Chez les jeunes enfants, les effets indésirables survenus le plus souvent durant la période de traitement des deux études combinées ont été les céphalées (3 sujets, 15 %) et les douleurs abdominales (3 sujets, 15 %). Chez les adolescents, les effets indésirables survenus le plus souvent durant la période de traitement des deux études combinées ont été la somnolence (6 sujets, 30 %), les nausées (4 sujets, 20 %), les céphalées (3

sujets, 15 %) et la douleur épigastrique (3 sujets, 15 %). De plus, parmi les sujets des études combinées, 3 adolescents ont eu des idées suicidaires après le début du traitement, selon les réponses à l'échelle C-SSRS (*Columbia Suicide Severity Rating Scale*). Un de ces adolescents n'avait signalé aucune idée suicidaire lors de l'évaluation initiale avec l'échelle C-SSRS (visite de sélection de l'étude de pharmacocinétique) (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, ASSOCIATION POSSIBLE AVEC DES CHANGEMENTS COMPORTEMENTAUX ET ÉMOTIONNELS, DONT L'AUTOMUTILATION**).

Personnes âgées

Quand des sujets sains ont reçu des doses allant jusqu'à 300 mg, on a noté une élévation de 32 % de la C_{max} et une augmentation de 55 % de l'ASC chez les sujets de plus de 75 ans (N = 17) par comparaison avec ceux de 18 à 45 ans (N = 16). Chez les sujets de 65 à 75 ans (N = 15), on n'a observé aucune différence en ce qui concerne la C_{max} , mais une augmentation d'environ 32 % de l'ASC comparativement à ceux âgés de 18 à 45 ans. Il n'est pas nécessaire d'ajuster la posologie en raison de l'âge uniquement. On doit cependant tenir compte d'une réduction possible de la clairance rénale de la desvenlafaxine au moment de déterminer la dose à administrer.

Race

Une analyse des données pharmacocinétiques selon la race (Blancs, N = 466; Noirs, N = 97; Latino-Américains, N = 39; autres, N = 33) n'a pas mis en évidence un effet de la race sur le devenir des comprimés de desvenlafaxine à libération prolongée. Il n'est donc pas nécessaire d'ajuster la posologie en raison de la race.

Insuffisance hépatique

Le devenir du succinate de desvenlafaxine après l'administration de 100 mg a été étudié chez des sujets atteints d'insuffisance hépatique légère (classe A selon la classification de Child-Pugh, N = 8), modérée (classe B, N = 8) ou sévère (classe C, N = 8) et chez des sujets sains (N = 12). L'ASC moyenne a augmenté respectivement d'à peu près 31 % et 35 % chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée et sévère, comparativement aux sujets sains. Chez les sujets atteints d'insuffisance hépatique légère, l'ASC moyenne était semblable à celle des sujets sains (moins de 5 % de différence).

La clairance totale (Cl/F) était réduite respectivement d'environ 20 % et 36 % chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée et sévère, comparativement aux sujets sains. Chez les sujets atteints d'insuffisance hépatique légère, la Cl/F était comparable à celle des sujets sains (moins de 5 % de différence).

La $t_{1/2}$ moyenne, qui était de 10 heures environ chez les sujets sains et les patients atteints d'insuffisance hépatique légère, a atteint respectivement 13 et 14 heures en présence d'insuffisance hépatique modérée et sévère. Il n'est pas nécessaire d'ajuster la posologie chez les patients atteints d'insuffisance hépatique.

Insuffisance rénale

Le devenir de la desvenlafaxine après l'administration de 100 mg a été étudié chez des sujets atteints d'insuffisance rénale légère (N = 9), modérée (N = 8), sévère (N = 7) ou terminale nécessitant la dialyse (N = 9) et chez des sujets témoins sains, appariés selon l'âge (N = 8). L'élimination présentait une corrélation significative avec la clairance de la créatinine. On a observé une augmentation d'environ 42 %, 56 %, 108 % et 116 % de l'ASC en présence d'insuffisance rénale légère, modérée, sévère et terminale, respectivement, comparativement aux sujets témoins sains du même âge.

La demi-vie d'élimination terminale moyenne était prolongée, passant respectivement de 11,1 heures chez les sujets témoins à environ 13,5, 15,5, 17,6 et 22,8 heures dans les cas d'insuffisance rénale légère, modérée, sévère et terminale. Moins de 5 % du médicament a été éliminé durant une hémodialyse habituelle de 4 heures. Une dose supplémentaire ne devrait pas être administrée aux patients après la dialyse.

Il est recommandé d'ajuster la posologie chez les patients atteints d'une insuffisance rénale importante (*voir* **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Insuffisance rénale sévère ou terminale**).

STABILITÉ ET CONSERVATION

Conserver entre 15 et 30 °C.

DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Aucune.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Les comprimés de succinate de desvenlafaxine à libération prolongée **Taro-Desvenlafaxine** contiennent 50 et 100 mg de desvenlafaxine (base libre) sous forme de succinate de desvenlafaxine monohydrate.

Le comprimé à 50 mg est rose clair, comprimé carré en pyramide avec une "50" d'un côté.

Le comprimé à 100 mg est Marron, comprimé carré en pyramide revêtu de "100" d'un côté.

Les ingrédients inactifs sont l'hypromellose, l'hydroxyéthylcellulose, l'éthylcellulose, la cellulose microcristalline, le stéarate de magnésium, le revêtement de film (qui consiste en alcool polyvinylique, dioxyde de titane, polyéthylèneglycol, talc, oxyde de fer rouge, oxyde de fer noir (50 mg seulement) et oxyde de fer jaune (100 mg seulement)).

Les comprimés **Taro-Desvenlafaxine** dosés à 50 et à 100 mg sont disponibles en :

- Bouteilles HDPE de 14 comprimés,
- Bouteille HDPE de 30 comprimés.
- Bouteille HDPE de 100 comprimés.
- Bouteille HDPE de 1000 comprimés.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

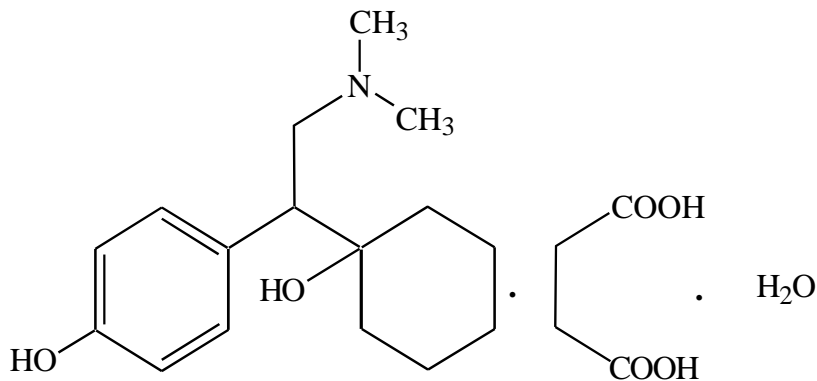
Substance pharmaceutique

Dénomination commune : Succinate de Desvenlafaxine monohydrate (Succinate de O-Desmethyl Venlafaxine Monohydrate)

Nom chimique : succinate de 1-[(1RS)-2-(diméthylamino)-1-(4- hydroxyphényl)éthyl] cyclohexanol monohydraté

Formule et masse moléculaires : $C_{16}H_{25}NO_2 \cdot C_4H_6O_4 \cdot H_2O$; 399,48 (Sel de succinate monohydraté) et 263,38 (base libre)

Formule développée :



Propriétés physicochimiques : Le succinate de desvenlafaxine monohydrate est une poudre blanche ou blanc cassé, soluble dans l'eau. Sa solubilité dépend du pH (plus le pH est bas, plus la solubilité augmente). Son coefficient de partage octanol/eau (à un pH de 7,0) est de 0,21.

Valeurs du pKa : 8,34 (groupement diméthylamino) et 10,11 (groupement phénolique).

ESSAIS CLINIQUES

Biodisponibilité comparative

Une étude de bioéquivalence comparative croisée à dose unique (1 x 50 mg) sur deux périodes entre Taro-Desvenlafaxine (Taro Pharmaceuticals Inc. Canada) et PRISTIQ (Pfizer Canada Inc.) a été menée chez des sujets adultes sains à jeun. Les données comparatives de biodisponibilité des 60 sujets inclus dans l'analyse statistique sont présentées dans le tableau suivant:

TABLEAU RÉCAPITULATIF DES DONNÉES DE DISPONIBILITÉ BIO COMPARATIVE

Desvenlafaxine (1 x 50 mg) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV%)				
Paramètre	Tester ¹	Référence ²	% Ratio des moyens géométriques	Intervalle de confiance
AUC_T (ng·h/mL)	2487.07 2801.59 (41.5)	2424.23 2757.39 (42.1)	102.6	89.8 - 117.2
AUC_I (ng·h/mL)	2674.04 3030.05 (44.5)	2588.77 2934.82 (42.8)	103.3	90.8 - 117.5
C_{max} (ng/mL)	139.97 145.42 (23.8)	133.89 139.49 (26.2)	104.5	96.4 - 113.3
T_{max}³ (h)	5.25 (1.00 – 16.00)	5.00 (1.00-20.00)		
T_{1/2}⁴ (h)	9.58 (36.1)	9.20 (18.8)		

¹Taro-Desvenlafaxine (desvenlafaxine sous forme de succinate de desvenlafaxine) comprimés à libération prolongée 50 mg, Taro Pharmaceuticals Inc.

²Pristiq® (desvenlafaxine sous forme de succinate de desvenlafaxine) comprimés à libération prolongée 50 mg, (Pfizer Canada Inc.)

³Exprimé comme la médiane (portée) seulement

⁴Exprimé en tant que moyen arithmétique (CV%) uniquement

Une étude de bioéquivalence comparative croisée à dose unique (1 x 50 mg) sur deux périodes entre Taro-Desvenlafaxine (Taro Pharmaceuticals Inc. Canada) et PRISTIQ (Pfizer Canada Inc.) a été menée chez des sujets adultes sains et nourris. Les données comparatives de biodisponibilité des 60 sujets inclus dans l'analyse statistique sont présentées dans le tableau suivant:

TABLEAU RÉCAPITULATIF DES DONNÉES DE DISPONIBILITÉ BIO COMPARATIVE

Desvenlafaxine (1 x 50 mg) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV%)				
Paramètre	Tester ¹	Référence ²	% Ratio des moyens géométriques	Intervalle de confiance
AUC_T (ng·h/mL)	4117.76 4218.59 (22.3)	3853.25 4018.63 (24.0)	106.9	99.4 - 114.9
AUC_I (ng·h/mL)	4362.85 4487.58 (24.3)	4126.41 4325.70 (27.0)	105.7	98.4 - 113.6
C_{max} (ng/mL)	204.23 206.93 (16.6)	187.10 191.70 (19.0)	109.2	103.4 - 115.2
T_{max}³ (h)	7.50 (3.00-16.00)	7.50 (2.00-16.00)		
T_{1/2}⁴ (h)	9.77 (23.6)	10.26 (29.7)		

¹Taro-Desvenlafaxine (desvenlafaxine sous forme de succinate de desvenlafaxine) comprimés à libération prolongée 50 mg, Taro Pharmaceuticals Inc.

²Pristiq® (desvenlafaxine sous forme de succinate de desvenlafaxine) comprimés à libération prolongée 50 mg, (Pfizer Canada Inc.)

³Exprimé comme la médiane (portée) seulement

⁴Exprimé en tant que moyen arithmétique (CV%) uniquement

Une étude de bioéquivalence comparative croisée à dose unique (1 x 100 mg) sur deux périodes entre Taro-Desvenlafaxine (Taro Pharmaceuticals Inc. Canada) et PRISTIQ (Pfizer Canada Inc.) a été menée chez des sujets adultes sains à jeun. Les données comparatives de biodisponibilité des 60 sujets inclus dans l'analyse statistique sont présentées dans le tableau suivant:

TABLEAU RÉCAPITULATIF DES DONNÉES DE DISPONIBILITÉ BIO COMPARATIVE

Desvenlafaxine (1 x 100 mg) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV%)				
Parameter	Tester ¹	Référence ²	% Ratio des moyens géométriques	Intervalle de confiance
AUC_T (ng·h/mL)	6285.93 6791.20 (34.4)	6187.47 6848.48 (37.9)	101.6	90.5 - 114.0
AUC_I (ng·h/mL)	6771.97 7353.49 (35.8)	6595.40 7337.52 (39.6)	102.7	91.0 - 115.8
C_{max} (ng/mL)	295.09 308.93 (29.7)	300.57 312.83 (26.6)	98.2	91.7 - 105.1
T_{max}³ (h)	5.00 (2.00 – 11.00)	5.25 (2.00-20.00)		
T_{1/2}⁴ (h)	10.71 (49.8)	9.94 (16.3)		

¹Taro-Desvenlafaxine (desvenlafaxine sous forme de succinate de desvenlafaxine) comprimés à libération prolongée 100 mg, Taro Pharmaceuticals Inc.

²Pristiq® (desvenlafaxine sous forme de succinate de desvenlafaxine) comprimés à libération prolongée 100 mg, (Pfizer Canada Inc.)

³Exprimé comme la médiane (portée) seulement

⁴Exprimé en tant que moyen arithmétique (CV%) uniquement

Une étude de bioéquivalence comparative croisée à dose unique (1 x 100 mg) sur deux périodes entre Taro-Desvenlafaxine (Taro Pharmaceuticals Inc. Canada) et PRISTIQ (Pfizer Canada Inc.) a été menée chez des sujets adultes sains et nourris. Les données comparatives de biodisponibilité des 60 sujets inclus dans l'analyse statistique sont présentées dans le tableau suivant:

TABLEAU RÉCAPITULATIF DES DONNÉES DE DISPONIBILITÉ BIO COMPARATIVE

Desvenlafaxine (1 x 100 mg) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV%)				
Parameter	Tester ¹	Référence ²	% Ratio des moyens géométriques	Intervalle de confiance
AUC_T (ng·h/mL)	7934.87 8168.53 (22.4)	7957.22 8136.76 (21.7)	99.7	94.8 - 104.9
AUC_I (ng·h/mL)	8335.77 8614.80 (24.4)	8379.66 8592.84 (23.1)	99.5	94.5 - 104.8
C_{max} (ng/mL)	426.26 435.25 (20.6)	413.72 420.46 (19.0)	103.0	98.8 - 107.5
T_{max}³ (h)	7.50 (4.00-12.00)	8.00 (4.00-16.00)		
T_{1/2}⁴ (h)	9.45 (17.6)	9.59 (17.2)		

¹Taro-Desvenlafaxine (desvenlafaxine sous forme de succinate de desvenlafaxine) comprimés à libération prolongée 100 mg, Taro Pharmaceuticals Inc.

²Pristiq® (desvenlafaxine sous forme de succinate de desvenlafaxine) comprimés à libération prolongée 100 mg, (Pfizer Canada Inc.)

³Exprimé comme la médiane (portée) seulement

⁴Exprimé en tant que moyen arithmétique (CV%) uniquement

L'efficacité des comprimés de desvenlafaxine à libération prolongée dans le traitement de la dépression a été démontrée par quatre essais de huit semaines, à répartition aléatoire et à double insu, contrôlés par placebo, dans lesquels des adultes en consultation externe qui remplissaient les critères de trouble dépressif majeur du Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux (DSM-IV) recevaient des doses fixes allant de 50 à 400 mg/jour. Dans la première étude, les patients ont pris des comprimés de desvenlafaxine à libération prolongée à la dose de 100 mg (N = 114), de 200 mg (N = 116) ou de 400 mg (N = 113) une fois par jour ou ont reçu un placebo (N = 118). Dans une autre étude, les patients ont pris des comprimés de desvenlafaxine à libération prolongée à la dose de 200 mg (N = 121) ou de 400 mg (N = 124) une fois par jour ou ont reçu un placebo (N = 124). Dans les deux autres études, les patients ont pris des comprimés de desvenlafaxine à libération prolongée à la dose de 50 mg (N = 150 et N = 164) ou de 100 mg (N = 147 et N = 158) une fois par jour ou ont reçu un placebo (N = 150 et N = 161).

Le critère d'évaluation primaire de toutes ces études était le changement du score total à l'échelle d'évaluation de la dépression de Hamilton à 17 items (HAM-D₁₇) (avec le report de la dernière évaluation). Le principal critère d'évaluation secondaire était l'amélioration globale mesurée par le score CGI-I (*Clinical Global Impressions Scale-Improvement*) (avec le report de la dernière observation). D'autres critères d'évaluation secondaires étaient le changement du score total HAM-D₁₇ (selon les valeurs observées et avec un modèle à effets mixtes pour mesures répétées) et l'amélioration globale CGI-I (selon les valeurs observées) après 8 semaines de même que le changement du score à l'échelle MADRS (*Montgomery Asberg Depression Rating Scale*), le changement du score à l'échelle SDS (*Sheehan Disability Scale*), le taux de réponse CGI-I, le taux de réponse HAM-D₁₇ et le taux de rémission HAM-D₁₇. Dans le cadre de ces études, la réponse CGI-I était un score de 1 (très grande amélioration) ou 2 (grande amélioration); la réponse HAM-D₁₇, une diminution de 50 % ou plus du score total HAM-D₁₇ par rapport au départ et la rémission HAM-D₁₇, un score total HAM-D₁₇ inférieur ou égal à 7.

Ces études ont démontré l'efficacité des comprimés de desvenlafaxine à libération prolongée pour le traitement de la dépression en montrant sa supériorité par rapport au placebo, comme en témoignait l'amélioration du critère d'évaluation primaire (score total HAM-D₁₇ avec le report de la dernière observation) et du principal critère d'évaluation secondaire (CGI-I avec le report de la dernière observation). Les résultats positifs obtenus pour ces deux critères d'évaluation ont été corroborés par les résultats observés pour les autres critères d'évaluation secondaires.

Les études qui ont comparé directement les doses de 50 et de 100 mg/jour des comprimés de desvenlafaxine à libération prolongée n'indiquaient pas un effet plus marqué avec la forte dose. De même, les études qui ont comparé directement les doses de 100 et de 200 ou de 400 mg/jour des comprimés de desvenlafaxine à libération prolongée n'indiquaient pas un effet plus marqué

avec les deux doses les plus fortes (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**). En revanche, les effets indésirables et les abandons avaient tendance à être plus fréquents aux fortes doses (voir tableaux 1 à 5), même si aucun effet toxique grave n'a été observé.

Études de longue durée sur le maintien de l'effet

L'efficacité des comprimés de desvenlafaxine à libération prolongée à maintenir son effet antidépresseur a été évaluée dans le cadre d'une étude de longue durée.

L'étude a été menée auprès de patients ambulatoires adultes remplissant les critères du trouble dépressif majeur du DSM-IV qui avaient répondu à un traitement de 8 semaines par des comprimés de desvenlafaxine à libération prolongée à 50 mg/jour administré en mode ouvert et dont l'état était demeuré stable alors qu'ils poursuivaient le traitement pendant les 12 semaines suivantes. Après répartition aléatoire, les patients ont continué à recevoir le traitement actif ou ont reçu un placebo, à double insu, jusqu'à la 26^e semaine, et ils ont fait l'objet d'une observation en vue de déceler les rechutes. Pendant la phase ouverte de l'étude, la réponse correspondait à un score total ≤ 11 à l'échelle HAM-D₁₇ et à un score ≤ 2 à l'échelle CGI-I lors de l'évaluation du jour 56, et un état stable correspondait à l'absence d'un score total ≥ 16 à l'échelle HAM-D₁₇ à toutes les visites de l'étude. Lors de la phase à double insu, la rechute se définissait par les critères suivants : 1) score total ≥ 16 à l'échelle HAM-D₁₇ à une visite de l'étude; 2) abandon de l'étude en raison d'une réponse insatisfaisante; 3) hospitalisation pour dépression; 4) tentative de suicide; 5) suicide. Chez les patients qui ont poursuivi le traitement par des comprimés de desvenlafaxine à libération prolongée, le délai avant l'apparition d'une rechute était significativement plus long sur le plan statistique que chez les patients du groupe placebo. À la 26^e semaine, le risque de rechute évalué selon la méthode de Kaplan-Meier était de 14 % dans le groupe des comprimés de desvenlafaxine à libération prolongée et de 30 % dans le groupe placebo.

Les paramètres d'efficacité secondaires utilisés en complément au principal paramètre d'évaluation étaient les suivants : score total à l'échelle HAM-D₁₇ et rémission déterminée selon les scores aux échelles HAM-D₁₇, HAM-D₆ et CGI-S.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Pharmacologie clinique

Aperçu

L'élimination de la desvenlafaxine n'est pas compliquée, la glucuronoconjugaison et l'excrétion rénale de la desvenlafaxine et de son glucuronide étant les principales voies d'élimination.

Des études in vitro et in vivo permettent de croire en un faible risque d'interactions pharmacocinétiques cliniquement pertinentes entre la desvenlafaxine et d'autres médicaments

d'ordonnance. Une augmentation de l'exposition a été constatée chez des patients atteints d'insuffisance rénale sévère.

Profil pharmacocinétique

Le profil pharmacocinétique de la desvenlafaxine a été examiné dans le cadre de 23 études de phase 1 regroupant plus de 652 sujets en bonne santé ou patients atteints d'insuffisance hépatique ou rénale.

Les concentrations plasmatiques maximales sont observées de 6 à 10 heures après l'administration orale. Les repas n'ont pas modifié la biodisponibilité de la desvenlafaxine. Chez l'humain, son taux de fixation aux protéines plasmatiques est faible (environ 30 %) et indépendant de la concentration du médicament.

L'élimination de la desvenlafaxine est simple, la glucuroconjugaison et l'excrétion rénale de la desvenlafaxine (~ 45 %) et de son glucuronide (~ 19 %) étant les principales voies d'élimination. Tous les métabolites de la desvenlafaxine sont inactifs et se retrouvent dans le plasma et l'urine. La CYP3A4 intervient de façon marginale dans le métabolisme de la desvenlafaxine, et des études in vitro n'ont pas mis en évidence une induction de cette voie enzymatique.

On a mené une étude visant à comparer l'administration de doses uniques des comprimés de desvenlafaxine à libération prolongée et de venlafaxine à libération prolongée chez des sujets ayant un génotype compatible avec le phénotype de métaboliseur rapide ou de métaboliseur lent par la CYP2D6. Rien n'indique que l'isoenzyme CYP2D6 contribue au métabolisme de la desvenlafaxine, bien que la transformation de la venlafaxine en desvenlafaxine dépende de cette isoenzyme. Par conséquent, il était à prévoir que le phénotype de métaboliseur lent ou rapide influence la pharmacocinétique de la venlafaxine, mais pas celle de la desvenlafaxine. Après l'administration de venlafaxine à libération prolongée, on observait des différences significatives entre les métaboliseurs rapides et les métaboliseurs lents : les métaboliseurs lents affichaient des taux beaucoup plus élevés de venlafaxine et des taux plus faibles de desvenlafaxine que les métaboliseurs rapides. Comme prévu, le phénotype de métaboliseur lent ou rapide par l'isoenzyme CYP2D6 n'a pas influencé de façon significative la pharmacocinétique de la desvenlafaxine après l'administration des comprimés de desvenlafaxine à libération prolongée.

Études sur les insuffisances hépatique et rénale

Compte tenu du rôle prédominant de l'excrétion rénale, le plus grand facteur de l'élimination de la desvenlafaxine est la filtration glomérulaire, qui est déterminée par la mesure de la clairance de la créatinine. L'exposition à la desvenlafaxine augmente en fonction du degré de l'insuffisance rénale chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère, modérée, sévère ou terminale. Les changements pharmacocinétiques observés avec le vieillissement sont aussi dus

dans une large mesure à la réduction du fonctionnement rénal. Étant donné qu'une quantité minimale de desvenlafaxine est récupérée dans le dialysat (< 5 % de la dose administrée des comprimés de desvenlafaxine à libération prolongée), la dialyse ne devrait pas en modifier la pharmacocinétique.

Chez des sujets atteints d'insuffisance hépatique légère, modérée ou sévère (classe A, B ou C selon la classification de Child-Pugh) (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Insuffisance hépatique**), l'exposition, qui était déterminée par l'aire sous la courbe de la concentration en fonction du temps (ASC) et la C_{max} , avait tendance à augmenter avec le degré d'insuffisance. Comme en témoignait la réduction de la clairance chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée ou sévère, le métabolisme hépatique joue un rôle important dans l'élimination de la desvenlafaxine, même s'il n'est pas le mécanisme le plus important.

Des augmentations mineures de la C_{max} et de l'ASC ont été observées chez les femmes par comparaison avec les hommes. Des différences pharmacocinétiques dues à la race n'ont pas été constatées; le métabolisme de la desvenlafaxine ne repose pas sur des systèmes enzymatiques sujets au polymorphisme chez l'humain.

Interactions médicamenteuses

D'après des données in vitro, les médicaments qui inhibent les isoenzymes 1A1, 1A2, 2A6, 2D6, 2C8, 2C9, 2C19 et 2E1 du cytochrome P450 ne devraient pas produire un effet notable sur les caractéristiques pharmacocinétiques de la desvenlafaxine. D'autres études in vitro indiquent que la desvenlafaxine n'inhibe pas les isoenzymes 1A2, 2A6, 2C8, 2C9, 2C19 et 3A4 du cytochrome P450 et qu'elle ne devrait pas modifier la pharmacocinétique des médicaments qui sont métabolisés par ces isoenzymes.

Plusieurs études ont été effectuées sur les interactions possibles entre la desvenlafaxine et d'autres médicaments. Les changements observés dans la pharmacocinétique de la désipramine (augmentation de l'ASC et de la C_{max}) quand des comprimés de desvenlafaxine à libération prolongée étaient administrés en concomitance révèlent que la desvenlafaxine est un faible inhibiteur de l'isoenzyme CYP2D6. La co-administration de midazolam et des comprimés de desvenlafaxine à libération prolongée a produit une légère réduction de la biodisponibilité relative du midazolam. Des études in vitro ont permis de déterminer que les changements observés n'étaient pas dus à une induction de l'isoenzyme CYP3A4 par la desvenlafaxine. Enfin, de légères augmentations de l'exposition à la desvenlafaxine quand elle était administrée avec le kétoconazole (un inhibiteur de la CYP3A4) permettent de prédire que l'inhibition de la voie métabolique de la CYP3A4 par d'autres médicaments aurait un effet mineur sur la pharmacocinétique de la desvenlafaxine. La pharmacocinétique linéaire de la desvenlafaxine,

son métabolisme simple et non influencé par le polymorphisme du cytochrome P450, ses interactions faibles avec les substrats étudiés et son faible taux de fixation protéique font qu'elle risque peu d'interagir avec d'autres médicaments d'ordonnance.

Pharmacocinétique de population

Des analyses de pharmacocinétique de population ont été réalisées pour examiner des facteurs appropriés à la population de patients. Les résultats ont démontré qu'il n'est pas nécessaire d'ajuster la posologie des comprimés de desvenlafaxine à libération prolongée en fonction des caractéristiques démographiques des patients (poids, âge, sexe et race) ou des médicaments pris en concomitance.

Innocuité et tolérabilité

D'après les données d'une étude approfondie sur l'intervalle QT/QTc, la desvenlafaxine risque peu de prolonger l'intervalle QT.

Tableau 9 : Différence estimée du QTc (et intervalle de confiance à 90 %) entre le traitement et le placebo, par rapport aux valeurs initiales appariées dans le temps, 8 heures après la prise, d'après différentes formules de correction pour la fréquence cardiaque^a

Traitement	Différence (ms) du QT corrigé avec la formule de Fridericia	Différence (ms) du QT corrigé pour la population étudiée
200 mg Comprimés de desvenlafaxine à libération prolongée ^b	1,5 (-0,88; 3,88)	3,18 (0,87; 5,50)
600 mg Comprimés de desvenlafaxine à libération prolongée ^b	-2,43 (-4,90; 0,04)	0,98 (-1,42; 3,38)
400 mg de moxifloxacine (traitement de comparaison)	10,80 (8,44; 13,16)	10,92 (8,62; 13,22)

a. Moyenne (intervalle de confiance à 90 %).

b. Les doses de 200 et de 600 mg des comprimés de desvenlafaxine à libération prolongée constituent respectivement 2 et 6 fois la dose maximale recommandée.

Pharmacologie non clinique

Le succinate de desvenlafaxine a été mis au point sous forme de comprimé à libération prolongée pour le traitement du trouble dépressif majeur. Cet inhibiteur du recaptage de la sérotonine et de la noradrénaline, ou IRSN, agit en inhibant sélectivement les transporteurs de ces deux monoamines chez l'humain. Des études non cliniques ont démontré que le succinate de desvenlafaxine augmente rapidement et en fonction de sa dose les concentrations de sérotonine et de noradrénaline dans le cortex frontal du cerveau.

D'après les données non cliniques, le succinate de desvenlafaxine exerce, *in vitro* et *in vivo*, une activité donnant lieu à une augmentation des concentrations de sérotonine et de noradrénaline, ce qui le rend efficace dans les modèles de dépression, d'anxiété et de douleur. On croit que son efficacité dans les modèles de dépression est liée à la potentialisation de l'activité sérotoninergique et noradrénergique dans le système nerveux central (SNC). Des épreuves *in vitro* ont été réalisées pour déterminer la sélectivité du succinate de desvenlafaxine pour les transporteurs de la sérotonine et de la noradrénaline. L'activité de la desvenlafaxine à la concentration de 10 µM a été étudiée sur 96 cibles (récepteurs, transporteurs, enzymes et canaux) par NovaScreen®. Les seules cibles sur lesquelles elle a exercé une activité notable sont les transporteurs de la sérotonine et de la noradrénaline. En inhibant ces transporteurs, la desvenlafaxine augmente les taux de sérotonine et de noradrénaline dans le cortex et l'hypothalamus du rat, comme en témoignent les mesures faites avec des techniques de microdialyse. Ces augmentations des taux de sérotonine et de noradrénaline sont aussi mises en évidence, chez le rat, par la réduction aiguë de la fréquence des décharges neuronales sérotoninergiques et noradrénergiques, attribuables à la stimulation des autorécepteurs inhibiteurs des corps cellulaires des neurones par la sérotonine et la noradrénaline, respectivement. Chez le rat, la desvenlafaxine entraîne une réduction de la formation d'AMPC sous la médiation des récepteurs bêta dans la glande pinéale, en raison de l'augmentation de la noradrénaline causée par le blocage de son transporteur.

La desvenlafaxine a été active dans le test des quatre plaques chez la souris, ce qui évoque une activité anxiolytique, et dans plusieurs modèles murins de dépression. Le succinate de desvenlafaxine a été efficace pour réduire la douleur chez des rongeurs, ce qui indique une activité antinociceptive.

Les études d'innocuité qui ont été réalisées au sein du programme de développement du comprimé à libération prolongée de succinate de desvenlafaxine sont les études habituelles de base pour évaluer les effets d'une seule dose orale sur le SNC et l'appareil respiratoire chez le rat et l'appareil

cardiovasculaire chez le chien ainsi que les épreuves in vitro sur le canal hERG (*human ether a-go-go related gene*). Les études qui avaient été effectuées auparavant sans lien avec les bonnes pratiques de laboratoire sont des études d'innocuité cardiovasculaire chez le chien (études in vitro sur l'électrophysiologie des fibres de Purkinje et in vivo sur la conduction intracardiaque) et des études de pharmacologie accessoires sur les effets d'une seule dose intrapéritonéale (i.p.) sur le SNC de la souris et du rat, d'une seule dose intraveineuse (i.v.) sur l'appareil respiratoire du cobaye et d'une seule dose orale sur l'appareil urinaire, l'appareil digestif et le métabolisme du glucose chez le rat.

Lors des études d'innocuité dans lesquelles des rats ont reçu par gavage oral une seule dose de succinate de desvenlafaxine allant jusqu'à 1 000 mg/kg, la desvenlafaxine n'a exercé aucun effet significatif sur le plan toxicologique sur le SNC ou l'appareil respiratoire. La fréquence respiratoire a diminué en fonction de la dose, mais les valeurs moyennes sont restées à l'intérieur de la gamme normale publiée pour le rat.

D'après les résultats des études in vitro (épreuves sur le canal hERG avec le succinate de desvenlafaxine à des concentrations atteignant 195 µM et son métabolite, la N,O-didéméthylvenlafaxine, à la concentration de 10 µM, et épreuve canine sur les fibres de Purkinje avec 10 µM de fumarate de desvenlafaxine) et in vivo (étude sur la conduction intracardiaque chez des chiens recevant une seule dose i.v. de buténedioate de desvenlafaxine allant jusqu'à 10 mg/kg), la desvenlafaxine ne produit aucun effet sur la conduction auriculaire ou ventriculaire, y compris la conduction à travers le système de conduction ventriculaire spécialisé ou le blocage des canaux ioniques cardiaques. Les études d'innocuité cardiovasculaire n'ont mis en évidence aucun effet sur l'électrocardiogramme (ECG), y compris les intervalles PR, QRS et QTc, chez des chiens recevant par gavage oral une seule dose de succinate de desvenlafaxine allant jusqu'à 300 mg/kg ou des comprimés à libération prolongée de succinate de desvenlafaxine à la dose de 100 mg/kg. On a constaté une augmentation de la fréquence cardiaque et de la tension artérielle moyenne chez les chiens ayant reçu le succinate de desvenlafaxine (100 et 300 mg/kg) ou les comprimés à libération prolongée de succinate de desvenlafaxine (100 mg/kg), de même qu'une hausse de la tension artérielle moyenne chez des rats spontanément hypertendus ayant reçu une seule dose orale de desvenlafaxine sous forme de base libre (50 mg/kg); ces changements concordent avec des effets similaires observés avec certains antidépresseurs chez l'humain. De plus, lors des études sur la toxicité de doses orales répétées, aucun changement de l'ECG ni aucun changement cardiaque macroscopique ou microscopique n'a été attribué au composé chez des chiens ayant reçu la desvenlafaxine sous forme de base libre à des doses atteignant 300 mg/kg pendant 3 mois, le succinate de desvenlafaxine à des posologies allant jusqu'à 50 mg/kg/jour pendant 9 mois ou 100

mg/kg/jour pendant 3 mois, ou des comprimés à libération prolongée de succinate de desvenlafaxine à des posologies d'au plus 400 mg/kg/jour pendant 3 mois.

Chez les rats qui ont reçu une seule dose orale allant jusqu'à 30 mg/kg, la desvenlafaxine n'a exercé aucun effet indésirable sur l'excrétion rénale ni sur la sécrétion d'acide gastrique ou la vidange gastrique, et aucune irritation sur l'appareil digestif. L'administration orale d'une seule dose de 30 mg/kg de desvenlafaxine n'a produit aucun effet sur la glycémie chez des rats nourris ou à jeun, mais l'épreuve d'hyperglycémie provoquée chez des rats à jeun a révélé que le pic glycémique était nettement réduit à la dose de 30 mg/kg.

TOXICOLOGIE

Programme de toxicologie

Les principales études de toxicologie étaient des études sur l'administration d'une seule ou de plusieurs doses à des rats et à des chiens, des études de toxicologie génétique, des études de carcinogenèse de 2 ans chez la souris et le rat, et des études sur la reproduction et le développement chez le rat et le lapin. Des études spéciales ont été menées pour déterminer la toxicité sur un organe cible, évaluer la tolérabilité gastro-intestinale des comprimés à libération prolongée employés lors des essais cliniques et évaluer davantage les effets de la desvenlafaxine sur la fertilité des rats mâles et femelles.

Dose unique

L'administration orale de desvenlafaxine (sous forme de sel) a causé le décès de souris ayant reçu une seule dose $\geq 1\ 800$ mg/kg et de rats ayant reçu une seule dose $\geq 2\ 500$ mg/kg.

L'administration i.p. de desvenlafaxine (sous forme de sel) a causé le décès de souris ayant reçu une seule dose ≥ 250 mg/kg. L'administration i.p. de succinate de desvenlafaxine a causé le décès de rats ayant reçu une seule dose ≥ 700 mg/kg. Aucun chien n'est décédé après avoir reçu oralement une seule dose ≤ 500 mg/kg de desvenlafaxine (sous forme de sel).

Doses multiples

Rats

Dans l'étude de toxicité de 1 mois chez le rat, la dose sans effet nocif observé (DSENO) était de 675 mg/kg/jour (la dose la plus forte), vu l'absence d'effet significatif sur le plan toxicologique quelle que soit la dose. Dans l'étude de toxicité de 3 mois chez le rat, la DSENO était de 100 mg/kg/jour, étant donné la mortalité et la réduction de la consommation alimentaire observées à 1 000 mg/kg/jour ainsi que le ptyalisme et la réduction du poids corporel et du gain de poids constatés aux doses ≥ 500 mg/kg/jour. Dans l'étude de toxicité de 6 mois chez le rat, la

DSENO était de 100 mg/kg/jour chez les mâles (vu la perte de poids observée chez les mâles à 300 mg/kg/jour) et de 300 mg/kg/jour chez les femelles (la plus forte dose administrée).

Chiens

Dans l'étude de toxicité de 1 mois chez le chien, la DSENO était de 175 mg/kg/jour (la plus forte dose), vu l'absence d'effet significatif sur le plan toxicologique quelle que soit la dose. Dans l'étude de toxicité de 3 mois chez le chien, la DSENO était de 100 mg/kg/jour, étant donné la mortalité et la perte de poids à 300 mg/kg/jour et les observations cliniques reliées au SNC (des mouvements évoquant une chorée, la stéréotypie et des convulsions à partir de la première semaine) à 200 et à 300 mg/kg/jour. Comme cette étude de 3 mois n'a pas mis en évidence de toxicité sur un organe cible, deux autres études de 3 mois ont été menées avec des doses plus élevées (gavage oral de doses allant jusqu'à 500 mg/kg/jour et comprimés à libération prolongée allant jusqu'à 400 mg/kg/jour). Ces deux autres études ont démontré que le SNC était l'organe cible (étant donné les signes cliniques constatés) et que la DSENO était de 100 mg/kg/jour avec le gavage oral et de 200 mg/kg/jour avec les comprimés à libération prolongée. Dans l'étude de toxicité de 9 mois chez le chien, la DSENO était de 50 mg/kg/jour (la plus forte dose), vu l'absence d'effets indésirables quelle que soit la dose.

Carcinogénèse

Le succinate de desvenlafaxine a été administré par gavage oral à des souris et à des rats pendant 2 ans et n'a pas été associé à une augmentation de l'incidence de tumeurs dans les deux cas.

Souris

Des souris ont reçu la desvenlafaxine à des doses atteignant 500/300 mg/kg/jour (la dose ayant été réduite après 45 semaines d'administration). La dose de 300 mg/kg/jour était équivalente à 180 fois la dose maximale recommandée chez l'humain (100 mg/jour), en mg/kg, et à 15 fois cette dose en mg/m².

Rats

Des rats ont reçu la desvenlafaxine à des doses atteignant 300 mg/kg/jour (mâles) ou 500 mg/kg/jour (femelles). La dose la plus forte était équivalente à 180 fois (mâles) ou à 300 fois (femelles) la dose maximale recommandée chez l'humain (100 mg/jour), en mg/kg, et à 29 fois (mâles) ou à 48 fois (femelles) cette dose en mg/m².

Mutagenèse

La desvenlafaxine n'était pas génotoxique dans le test de mutation bactérienne in vitro (test d'Ames) ni clastogène dans le test d'aberrations chromosomiques mené sur des cellules d'ovaire de hamster chinois in vitro, le test du micronoyau chez la souris in vivo et le test d'aberrations

chromosomiques in vivo chez le rat. De plus, la desvenlafaxine n'était pas génotoxique dans le test de mutation sur cellules d'ovaire de hamster chinois in vitro et a donné un résultat négatif dans le test de transformation de cellules d'embryon de souris BALB/c-3T3 in vitro.

Altération de la fertilité

Une réduction de la fertilité a été observée au cours d'une étude dans laquelle des rats et des rates recevaient de la desvenlafaxine. Cet effet a été constaté à une dose orale environ 60 fois plus élevée que la dose maximale recommandée chez l'humain (100 mg/jour), en mg/kg, ou 10 fois plus élevée en mg/m². Aucun effet sur la fertilité n'a été remarqué à la dose orale environ 18 fois plus élevée que la dose maximale recommandée chez l'humain, en mg/kg, ou 3 fois plus élevée en mg/m². La pertinence clinique de ces observations est inconnue.

Tératogénèse

Quand la desvenlafaxine a été administrée oralement à des rates et à des lapines gravides durant la période d'organogénèse, aucun signe de tératogénèse n'est apparu chez les rates recevant des doses jusqu'à 60 fois plus élevées que la dose maximale recommandée chez l'humain (100 mg/jour), en mg/kg, et 10 fois plus élevées en mg/m² ni chez les lapines recevant des doses allant jusqu'à 45 fois la dose maximale recommandée chez l'humain en mg/kg ou 15 fois en mg/m². On a cependant observé une diminution du poids des fœtus de rat, la dose sans effet étant 60 fois plus élevée que la dose maximale recommandée chez l'humain, en mg/kg, et 10 fois plus élevée en mg/m².

Toxicologie de la reproduction

Au cours d'une étude où des rates recevaient oralement de la desvenlafaxine pendant toute la gestation et la lactation jusqu'au sevrage, on a constaté une diminution du poids fœtal, une diminution du poids des ratons et une augmentation de la mortalité des ratons quand la desvenlafaxine était administrée à une dose 180 fois plus élevée que la dose de 100 mg/jour recommandée chez l'humain, en mg/kg, et 29 fois plus élevée en mg/m². La croissance de la progéniture après le sevrage et sa capacité de reproduction n'ont pas été influencées par l'exposition maternelle à la desvenlafaxine.

Études sur de jeunes animaux

Au cours d'une étude menée sur des ratons mâles et femelles, on a administré la desvenlafaxine (75, 225 et 675 mg/kg/jour) du 22^e au 112^e jour suivant la naissance. Des déficits comportementaux (immobilité prolongée lors d'un test d'activité motrice, exécution plus lente d'un test de nage en ligne droite et absence d'accoutumance au sursaut auditif) ont été observés chez les deux sexes, mais se sont résorbés après une

période de rétablissement. La dose sans effet nocif observé (DSENO) n'a pas été établie en ce qui a trait à ces déficits, mais la dose minimale avec effet nocif observé (DMENO) s'est chiffrée à 75 mg/kg/jour, ce qui correspond à une exposition plasmatique (ASC) deux fois plus élevée que celle atteinte chez l'enfant et l'adolescent à la dose de 100 mg/jour. Lors d'une deuxième étude menée sur des rats mâles et femelles, on a administré la desvenlafaxine (75, 225 ou 675 mg/kg/jour) pendant 8 à 9 semaines, à partir du 22^e jour suivant la naissance, puis les rats ont été accouplés avec des partenaires n'ayant jamais reçu de desvenlafaxine. On a observé un retard de la maturation sexuelle ainsi qu'une baisse de la fertilité, du nombre de sites d'implantation et du nombre d'embryons vivants chez les femelles traitées, et ce, à toutes les doses. La DMENO pour ces effets s'est établie à 75 mg/kg/jour, ce qui correspond à une ASC deux fois plus élevée que celle atteinte chez l'enfant et l'adolescent à la dose de 100 mg/jour. Ces effets se sont résorbés au terme d'une période de rétablissement de 4 semaines. La pertinence de ces observations pour les humains est inconnue.

BIBLIOGRAPHIE

1. Akiskal HS, Benazzi F, Perugi G, Rihmer Z. Agitated "unipolar" depression re-conceptualized as a depressive mixed state: Implications for the antidepressant-suicide controversy. *J Affect Disord.* 2005; 85:245-58.
2. Boyer EW, Shannon M. The Serotonin Syndrome. *N Engl J Med.* 2005; 352:1112-20.
3. Boyer P, Montgomery S, Lepola U, Germain JM, Brisard C, Ganguly R. et al. Efficacy, safety, and tolerability of fixed-dose desvenlafaxine 50 and 100 mg/day for major depressive disorder in a placebo-controlled trial. *Int. Clin. Psychopharmacology* 2008; 23(5): 243-253.
4. Culpepper L, Davidson JRT, Dietrich AJ, Goodman WK, Kroenke K, Schwenk TL. Suicidality as a Possible Side Effect of Antidepressant Treatment. *J Clin Psychiatry.* 2004; 6(2):78-88.
5. DeMartinis NA, Yeung PP, Entsuah R, Manley AL. A Double-Blind, Placebo-Controlled Study of the Efficacy and Safety of Desvenlafaxine Succinate in the treatment of Major Depressive Disorder. *J Clin Psychiatry* 2007; 68 (5): 677-688.
6. Haddad PM. Antidepressant discontinuation syndromes. *Drug Saf.* 2001; 24(3):183-97.
7. Illett KF, Hackett LP, Dusci LJ, Roberts MJ, Kristensen JH, Paech J, et al. Distribution and excretion of venlafaxine and O-desmethylenlafaxine in human milk. *Br J Clin Pharmacol.* 1998; 45:459-62.
8. Liebowitz MR, Manley AL, Padmanabhan SK, Ganguly R, Tummala R, Tourian KA. Efficacy, safety, and tolerability of desvenlafaxine 50 mg/day and 100 mg/day in outpatients with major depressive disorder. *Curr Med Res and Opin* 2008; 24(7): 1877-1890
9. Millan MJ. The role of monoamines in the actions of established and novel antidepressant agents: a critical review. *Eur J Pharmacol.* 2004; 500:371-84.
10. Rosenthal JZ, Boyer P, Violet C, Hwang E, Tourian K. Efficacy and safety of desvenlafaxine 50 mg/d for prevention of relapse in major depressive disorder: A randomized controlled trial. *J Clin Psychiatry.* 2013; 74:2.
11. Pfizer Canada Inc., Monographie de produit Pristiq®, numéro de contrôle 225933, Date de révision: 5 février 2020.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

Pr TARO-DESVENLAFAXINE
comprimés de desvenlafaxine à libération prolongée
50 mg et de 100 mg de desvenlafaxine sous forme de
succinate de desvenlafaxine monohydrate

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie de la monographie publiée à la suite de l'homologation de Taro-Desvenlafaxine pour la vente au Canada et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Ce dépliant n'est qu'un résumé et ne contient pas tous les renseignements pertinents sur Taro-Desvenlafaxine. Pour de plus amples renseignements ou conseils, veuillez consulter votre médecin ou votre pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament :

Votre médecin vous a prescrit **Taro-Desvenlafaxine** pour le traitement de la dépression. L'administration de ce type de médicaments est le plus sûr et le plus efficace lorsque le patient explique bien à son médecin comment il se sent.

Les effets de ce médicament :

Taro-Desvenlafaxine appartient à une classe de médicaments appelés inhibiteurs du recaptage de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN). Il agit sur deux substances présentes naturellement dans le cerveau : la sérotonine et la noradrénaline.

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

Ne prenez pas **Taro-Desvenlafaxine** si :

- Vous êtes allergique (hypersensible) à la desvenlafaxine, à la venlafaxine ou à tout ingrédient de **Taro-Desvenlafaxine**.
- Vous prenez ou avez pris au cours des 14 derniers jours un médicament de la classe des inhibiteurs de la monoamine-oxydase (IMAO), y compris le linézolide, un antibiotique, et le bleu de méthylène, une teinture employée lors de certaines interventions chirurgicales. La prise d'un IMAO avec de nombreux médicaments d'ordonnance, y compris **Taro-Desvenlafaxine**, peut causer des effets secondaires graves, susceptibles d'être mortels. De plus, après avoir cessé de prendre **Taro-Desvenlafaxine**, vous devrez attendre au moins 7 jours avant de prendre un IMAO (*voir Autres médicaments et suppléments nutritionnels ou à base de plantes*).
- Vous prenez un autre médicament contenant de la venlafaxine ou de la desvenlafaxine.
- Vous prenez des médicaments vendus sur ordonnance ou non, ou encore des suppléments nutritionnels ou à base de plantes; demandez d'abord l'avis de votre médecin (*voir*

Réactions évoquant le syndrome sérotoninergique ou le syndrome malin des neuroleptiques).

L'ingrédient médicamenteux :

Succinate d'O-Desméthyl venlafaxine monohydrate

Les ingrédients non médicinaux :

L'hypromellose, l'hydroxyéthylcellulose, l'éthylcellulose, la cellulose microcristalline, le stéarate de magnésium, le revêtement de film (qui consiste en alcool polyvinylique, dioxyde de titane, polyéthylène glycol, talc, oxyde de fer rouge, oxyde de fer noir (50 mg seulement), oxyde de fer jaune (100 mg seulement).

La présentation :

- Le comprimé de 50 mg est rose pâle, de forme pyramidale carrée et gravé de "50" d'un côté (76 mg desvenlafaxine succinate monohydrate équivalent à 50 mg desvenlafaxine).
- Le comprimé de 100 mg est un comprimé marron, en forme de pyramide carrée, revêtu de «100» d'un côté (152 mg de succinate de desvenlafaxine équivalent à 100 mg de desvenlafaxine).

Les comprimés **Taro-Desvenlafaxine** dosés à 50 mg et à 100 mg se présentent en :

- Bouteille HDPE de 14 comprimés;
- Bouteille HDPE de 30 comprimés;
- Bouteille HDPE de 100 comprimés;
- Bouteille HDPE de 1000 comprimés.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Apparition ou aggravation de symptômes émotionnels ou comportementaux

Surtout pendant les premières semaines de traitement ou pendant la période d'ajustement de la dose, un petit nombre de patients qui prennent des antidépresseurs se sentent pires au lieu de se sentir mieux. Par exemple, ils peuvent se sentir agressifs, agités, hostiles, anxieux ou impulsifs (nouveaux symptômes ou aggravation de symptômes existants) ou encore penser au suicide, à se faire du mal ou à faire mal à quelqu'un d'autre. Les idées et les comportements suicidaires peuvent se manifester dans tous les groupes d'âge, mais surtout chez les patients de 18 à 24 ans. Si c'est votre cas ou le cas de la personne dont vous vous occupez, **consultez immédiatement un médecin**. L'observation étroite du patient par un médecin est nécessaire dans ce cas. **Ne décidez pas vous-même d'interrompre la prise du médicament.**

Les personnes qui ont déjà pensé à se faire du mal sont plus susceptibles d'avoir à nouveau de telles idées.

Il serait bon d'informer un parent ou un ami proche que vous souffrez de dépression et de lui faire lire le présent feuillet. Vous pouvez lui demander de vous avertir s'il remarque que vos symptômes s'aggravent ou s'il est inquiet au sujet de

changements dans votre comportement.

La prise de **Taro-Desvenlafaxine** peut augmenter votre risque de troubles sexuels, et ce, même après l'arrêt de **Taro-Desvenlafaxine**. Informez votre médecin si vous présentez des symptômes tels qu'un dysfonctionnement sexuel, des troubles de l'éjaculation (pour les hommes), une absence d'éjaculation (pour les hommes), une diminution de la libido ou une anorgasmie (difficulté à atteindre l'orgasme).

Ne pas utiliser chez l'enfant

Les enfants et les adolescents de moins de 18 ans ne doivent pas prendre **Taro-Desvenlafaxine**.

Risque de fracture

Si vous êtes âgé, si vous souffrez d'ostéoporose ou que vous avez d'autres facteurs de risque importants de fracture, la prise de **Taro-Desvenlafaxine** peut augmenter votre risque de fracture. Vous devez faire très attention de ne pas tomber, surtout si vous vous sentez étourdi ou que votre pression est basse.

Autres médicaments et suppléments nutritionnels ou à base de plantes

- Si vous prenez ou avez pris récemment d'autres médicaments, qu'ils vous aient été prescrits ou non, veuillez en informer votre médecin ou votre pharmacien.
- Évitez de prendre **Taro-Desvenlafaxine** avec un autre médicament contenant de la venlafaxine ou de la desvenlafaxine.
- Votre professionnel de la santé décidera si vous pouvez prendre **Taro-Desvenlafaxine** avec d'autres médicaments.

Glaucome à angle fermé

Taro-Desvenlafaxine peut entraîner une crise aiguë de glaucome. Un examen des yeux avant de commencer à prendre **Taro-Desvenlafaxine** pourrait vous aider à établir si vous risquez de souffrir de glaucome à angle fermé. Obtenez une aide médicale d'urgence si vous éprouvez :

- de la douleur dans les yeux;
- des modifications de la vision;
- de l'enflure ou de la rougeur touchant l'intérieur ou le contour de l'œil.

Autres problèmes médicaux

Avant de prendre **Taro-Desvenlafaxine**, informez votre médecin ou votre pharmacien si :

- Vous prenez d'autres médicaments ou des suppléments nutritionnels ou à base de plantes (*voir Autres médicaments et suppléments nutritionnels ou à base de plantes* et Syndrome sérotoninergique).
- Vous faites ou avez fait de l'hypertension artérielle.
- Vous avez ou avez eu des problèmes cardiaques.
- Vous avez un rétrécissement ou une obstruction dans votre tube digestif (œsophage, estomac, intestin grêle ou gros intestin).
- Vous avez ou avez eu des convulsions.

- Vous avez ou avez eu de faibles taux de sodium dans votre sang.
- Vous souffrez d'un trouble de la coagulation ou on vous a déjà dit que vous aviez un nombre insuffisant de plaquettes.
- Vous avez eu une fracture récemment, vous faites de l'ostéoporose ou avez des facteurs de risque d'ostéoporose.
- Vous avez ou avez eu un taux élevé de cholestérol.
- Vous ou un membre de votre famille souffrez de manie ou de trouble bipolaire.
- Vous avez des problèmes de rein.
- Vous êtes enceinte ou avez l'intention de le devenir, ou vous allaitez.

Si l'une ou l'autre de ces conditions s'applique à vous, discutez-en avec votre médecin avant de prendre **Taro-Desvenlafaxine**.

N'utilisez pas Taro-Desvenlafaxine si vous prenez un inhibiteur de la monoamine oxydase ou en avez pris un dernièrement.

Taro-Desvenlafaxine peut avoir un effet sur les résultats de certains tests de laboratoire. Si vous recevez des rapports d'analyse dont les résultats sont inhabituels, parlez-en à votre médecin.

Vous devez le dire à votre médecin si vous prenez ou avez pris récemment d'autres médicaments (médicaments d'ordonnance ou en vente libre, remèdes naturels ou plantes médicinales), en particulier :

- Inhibiteurs de la monoamine-oxydase (IMAO), y compris le linézolide, un antibiotique, et le bleu de méthylène, une teinture employée lors de certaines interventions chirurgicales – Ne prenez pas **Taro-Desvenlafaxine** avec un IMAO ou dans les 14 jours suivant l'arrêt d'un tel traitement. La prise d'un IMAO avec de nombreux médicaments d'ordonnance, y compris **Taro-Desvenlafaxine**, peut causer des effets secondaires graves, susceptibles d'être mortels. De plus, après avoir cessé de prendre **Taro-Desvenlafaxine**, vous devrez attendre au moins 7 jours avant de prendre un IMAO.
- Certains médicaments susceptibles d'influencer la coagulation et d'augmenter les saignements, comme les anticoagulants oraux (p. ex. la warfarine, le dabigatran), l'aspirine et d'autres anti-inflammatoires non stéroïdiens (p. ex. l'ibuprofène).
- D'autres médicaments contenant de la venlafaxine ou de la desvenlafaxine.

Réactions évoquant le syndrome sérotoninergique ou le syndrome malin des neuroleptiques – Des réactions rares, mais potentiellement mortelles, évoquant le syndrome

sérotoninergique ou le syndrome malin des neuroleptiques, pouvant causer des perturbations graves du fonctionnement du cerveau, des muscles et de l'appareil digestif, peuvent résulter de l'utilisation de **Taro-Desvenlafaxine** en même temps que certains médicaments, notamment :

- les triptans utilisés pour traiter les migraines;
- des médicaments utilisés pour traiter des troubles de l'humeur ou de la pensée, y compris les tricycliques, le lithium, les inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS), les inhibiteurs du recaptage de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN), et les antagonistes de la dopamine, y compris les antipsychotiques;
- les amphétamines;
- la sibutramine;
- certains médicaments pour traiter la douleur : fentanyl (utilisé en anesthésie ou pour traiter la douleur chronique), tramadol, tapentadol, mépéridine, méthadone, pentazocine;
- certains médicaments contre la toux, comme le dextrométhorphan;
- le millepertuis;
- les IMAO (y compris le linézolide, un antibiotique, et le bleu de méthylène, une teinture parfois injectée avant une intervention chirurgicale pour guider le chirurgien);
- les suppléments de tryptophane.

Avant de prendre **Taro-Desvenlafaxine** en même temps que l'un des médicaments mentionnés ci-dessus, discutez avec votre professionnel de la santé du risque de réactions évoquant le syndrome sérotoninergique ou le syndrome malin des neuroleptiques.

Les réactions évoquant le syndrome sérotoninergique ou le syndrome malin des neuroleptiques peuvent se manifester, entre autres, par les signes et les symptômes suivants :

- agitation (excitabilité, nervosité), hallucinations,
- confusion, manque de coordination, secousses ou raideurs musculaires, accélération du rythme cardiaque,
- augmentation de la température corporelle, changement rapide de la tension artérielle, augmentation des réflexes, diarrhée, coma, nausées, vomissements.

Si vous croyez avoir un syndrome sérotoninergique, consultez un médecin le plus rapidement possible.

Médicaments agissant sur le système nerveux central – La prudence est conseillée quand on prend **Taro-Desvenlafaxine** avec d'autres médicaments ou substances agissant sur le système nerveux central, comme l'alcool et les sédatifs (benzodiazépines, opiacés, antipsychotiques, phénobarbital et antihistaminiques sédatifs). Si vous prenez l'un de ces médicaments, informez-en votre médecin.

Vous devriez éviter de consommer de l'alcool tant que vous prenez **Taro-Desvenlafaxine**.

Remplacement d'autres antidépresseurs

Des effets secondaires associés à l'arrêt de médicaments antidépresseurs sont survenus chez des patients qui ont changé leur antidépresseur, dont la venlafaxine, pour **Taro-Desvenlafaxine**. Il se peut que votre médecin diminue graduellement la dose de votre antidépresseur initial afin de réduire ces effets secondaires.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Prenez toujours **Taro-Desvenlafaxine** exactement comme votre professionnel de la santé vous l'a demandé. Si vous avez des questions, posez-les à votre professionnel de la santé.

Taro-Desvenlafaxine doit être pris par la bouche.

- **Taro-Desvenlafaxine** doit être pris environ à la même heure chaque jour, avec ou sans nourriture. Les comprimés doivent être avalés entiers avec un liquide, sans être coupés, écrasés, mâchés ou dissous, car ils libèrent le médicament de manière contrôlée.

Ne cessez pas de prendre **Taro-Desvenlafaxine** avant d'en avoir parlé à votre médecin.

Posologie habituelle :

La dose habituelle est de 50 mg une fois par jour. Votre médecin pourra augmenter la dose si vous en avez besoin.

Surdose :

En cas de surdose, appelez votre professionnel de la santé ou un centre antipoison, ou rendez-vous immédiatement à l'urgence d'un hôpital. Apportez votre médicament pour le montrer au médecin.

Dose oubliée :

Si vous avez oublié de prendre une dose, prenez-la dès que vous vous en rendez compte. Par contre, s'il est presque l'heure de prendre la dose suivante, sautez la dose oubliée et prenez la dose suivante comme d'habitude. Ne doublez pas une dose pour compenser un oubli.

Ce que vous devez faire avant d'arrêter de prendre Taro-Desvenlafaxine

N'arrêtez pas de prendre **TARO-DESVENLAFAXINE** et n'en changez pas la dose sans en avoir discuté au préalable avec votre professionnel de la santé. Ce dernier pourrait vouloir diminuer progressivement votre dose de **Taro-Desvenlafaxine** pour permettre de prévenir des effets secondaires. Certaines personnes qui ont cessé soudainement de prendre **Taro-Desvenlafaxine** après plus d'une semaine de traitement ont présenté des étourdissements, des nausées, des maux de tête, de l'irritabilité, de l'insomnie, de la diarrhée, de l'anxiété, des rêves anormaux, de la fatigue ou de la transpiration. D'habitude, ces symptômes ne sont pas graves et disparaissent en quelques jours. Si les symptômes vous

dérangent, vous devriez demander conseil à votre médecin.

Grossesse et allaitement

L'innocuité de **Taro-Desvenlafaxine** durant la grossesse n'a pas été prouvée. La prise de **Taro-Desvenlafaxine** au milieu ou vers la fin de la grossesse peut augmenter le risque de prééclampsie (hypertension et présence de protéines dans l'urine); la prise de ce médicament peu avant l'accouchement peut augmenter le risque de saignements abondants après l'accouchement. La desvenlafaxine se retrouve dans le lait humain. Si vous devenez enceinte, si vous essayez de le devenir ou si vous allaitez, informez-en immédiatement votre médecin. Si vous devenez enceinte pendant votre traitement par **Taro-Desvenlafaxine**, ne modifiez pas votre posologie avant d'avoir consulté votre médecin.

Des rapports de post-commercialisation indiquent que certains nouveau-nés exposés à un inhibiteur du recaptage de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN), à un inhibiteur sélectif du recaptage de la sérotonine (ISRS) ou à un autre antidépresseur récent pendant leur développement fœtal ont présenté, à la naissance, des complications qui ont entraîné une hospitalisation prolongée de même que le recours à une aide respiratoire et à une alimentation par sonde. Les symptômes suivants ont été signalés : problèmes d'alimentation ou difficultés respiratoires, convulsions, rigidité ou relaxation musculaire excessive, énervement et pleurs constants. Ces symptômes résulteraient soit d'effets toxiques directs du médicament sur le bébé soit d'un syndrome lié à l'arrêt brusque du médicament. Les symptômes disparaissent généralement avec le temps. Toutefois, si votre bébé présente l'un de ces symptômes, veuillez communiquer avec votre médecin dès que possible.

Conduite automobile et utilisation de machines

Ne conduisez pas et n'utilisez pas d'outils ou de machines avant de connaître les effets de **Taro-Desvenlafaxine** sur vous. Ne conduisez pas et n'utilisez pas d'outils ou de machines si **Taro-Desvenlafaxine** produit sur vous un effet qui vous empêche d'effectuer ces activités sans danger.

Pour toute autre question au sujet de ce produit, consultez votre médecin ou votre pharmacien.

EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

Comme tous les médicaments, **Taro-Desvenlafaxine** peut causer des effets secondaires. Il est possible que vous n'en ressentiez aucun. Les effets secondaires sont mineurs et passagers dans la plupart des cas, mais certains d'entre eux peuvent être graves ou dépendre de la dose. Consultez votre médecin si vous ressentez un des symptômes mentionnés ci-dessous ou d'autres effets secondaires, car il pourrait être nécessaire d'ajuster la dose.

Si une réaction allergique se manifeste (p. ex. rougeur de la peau, urticaire, démangeaisons, enflure des lèvres, du visage, de la langue ou de la gorge, difficulté à respirer, respiration sifflante, essoufflement, éruption cutanée, ampoules cutanées,

lésions ou douleur dans la bouche ou les yeux) ou si tout autre effet secondaire sévère ou inhabituel survient, cessez de prendre ce médicament et obtenez des soins médicaux d'urgence immédiatement.

Fréquence des effets secondaires

Très fréquents (plus de 1 patient sur 10) : nausées, sécheresse de la bouche, étourdissements, insomnie, transpiration, maux de tête, somnolence.

Fréquents (plus de 1 patient sur 100, mais moins de 1 patient sur 10) : palpitations, accélération du rythme cardiaque, bourdonnement d'oreilles, vertiges, pupilles dilatées, vision trouble, vomissements, diarrhée, faiblesse, frissons, énervement, irritabilité, perte de poids, gain de poids, augmentation de la tension artérielle, raideur musculosquelettique, tremblements, manque d'attention, sensation de picotements, modification de la perception du goût, absence d'orgasme, anxiété, nervosité, baisse de la libido, rêves anormaux, retard d'éjaculation (chez l'homme), dysfonctionnement érectile (chez l'homme), bâillements, éruption cutanée, bouffées de chaleur, diminution de l'appétit, constipation, fatigue, syndrome de sevrage médicamenteux, anomalies des résultats des analyses du foie.

Peu fréquents (plus de 1 patient sur 1 000, mais moins de 1 patient sur 100) : hypersensibilité, augmentation du taux sanguin de cholestérol, de prolactine ou de triglycérides, évanouissement, dépersonnalisation, saignement de nez, chute de la tension artérielle en position debout, mains et pieds froids, perte de cheveux, anomalies de l'orgasme, troubles du mouvement, difficulté à vider sa vessie, difficulté à uriner, présence de protéines dans l'urine, trouble de l'éjaculation (chez l'homme), absence d'éjaculation (chez l'homme), dysfonction sexuelle.

Rares (plus de 1 patient sur 10 000, mais moins de 1 patient sur 1 000) : convulsions, baisse du taux de sodium, enflure sous la peau (par exemple, gorge, visage, mains), manie, hypomanie, convulsions, hallucinations, contractions musculaires, sensibilité à la lumière.

Pour en savoir plus sur les effets secondaires

Cette liste d'effets secondaires possibles de **Taro-Desvenlafaxine** n'est pas exhaustive. Appelez votre professionnel de la santé sans tarder si un effet secondaire devient grave, si vous remarquez un effet secondaire non mentionné dans ce dépliant ou si un effet secondaire vous inquiète.

Symptômes liés à l'arrêt du traitement

Vous devriez communiquer avec votre médecin avant d'arrêter de prendre **Taro-Desvenlafaxine**, ou d'en réduire la posologie. Parmi les symptômes survenus après l'arrêt du traitement par **Taro-Desvenlafaxine** se trouvent : troubles de la vision, hypertension, étourdissements, nausées, maux de tête, irritabilité, insomnie, diarrhée, anxiété, rêves anormaux, fatigue et transpiration. Ces symptômes disparaissent généralement sans traitement. Avisez

immédiatement votre médecin si vous ressentez l'un de ces symptômes ou tout autre symptôme. Celui-ci pourra ajuster la posologie afin de les soulager.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE				
Symptôme / effet		Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux
		Seulement dans les cas sévères	Dans tous les cas	
Fréquent	Hypertension artérielle à 3 occasions		√	
Fréquent	Augmentation de la tension artérielle		√	
Fréquent	Augmentation du taux de cholestérol		√	
Peu fréquent	Réactions allergiques : rougeur de la peau, urticaire, démangeaisons, enflure des lèvres, du visage, de la langue ou de la gorge, difficulté à respirer, respiration sifflante, essoufflement, éruption cutanée, ampoules cutanées, lésions ou douleur dans la bouche ou les yeux			√
Inconnu	Nombre insuffisant de plaquettes : Bleus ou saignement inhabituel sur la peau ou ailleurs		√	
Rare	Manie ou hypomanie : humeur euphorique ou irritable, réduction du besoin de dormir, fuite des idées		√	

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE				
Symptôme / effet		Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux
		Seulement dans les cas sévères	Dans tous les cas	
Rare	Crises convulsives : perte de connaissance accompagnée de tremblements incontrôlables			√
Rare	Hypertension sévères : maux de tête, battements de cœur plus forts et peut-être plus rapides, douleur à la poitrine, étourdissements, fatigue excessive, vision floue			√
Rare	Mouvements incontrôlables du corps ou du visage		√	
Rare	Glaucome : enflure ou rougeur touchant l'intérieur ou le contour de l'œil, douleur dans les yeux et modifications de la vision			√
<i>Voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS</i>	Faible taux de sodium dans le sang : fatigue, faiblesse ou confusion associées à une douleur, une raideur ou une mauvaise coordination des muscles		√	

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE

Symptôme / effet		Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux
		Seulement dans les cas sévères	Dans tous les cas	
<i>Voir</i> MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	Apparition ou aggravation de symptômes émotionnels ou comportementaux		√	
<i>Voir</i> MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	Syndrome sérotoninergique : la plupart ou la totalité des symptômes suivants : confusion, nervosité, transpiration, tremblements, frissons, forte fièvre, secousses musculaires soudaines, hallucinations, battements de cœur rapides			√

DÉCLARATION DES EFFETS INDÉSIRABLES

Vous pouvez déclarer les effets indésirables associés à l'utilisation des produits de santé à Santé Canada de la façon suivante:

- En ligne, par courrier et par télécopieur consulter la page Déclaration des Effets Indésirables du site Web de Santé Canada pour tout information sur comment faire une déclaration (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>).
- Par téléphone, en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345

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

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Vous pouvez obtenir ce document et la monographie complète du produit, préparée pour les professionnels www.taro.com ou en communiquant au 1-800-268-1975.

Le présent dépliant a été rédigé par Taro Pharmaceuticals Inc.

Dernière révision : 19 octobre 2022

Cette liste d'effets secondaires n'est pas complète. En cas d'effet inattendu lors de la prise de Taro-Desvenlafaxine, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

CONSERVATION DU MÉDICAMENT

Gardez hors de la portée et de la vue des enfants.

Conservez entre 15 et 30 °C.

Ne prenez pas **Taro-Desvenlafaxine** après la date de péremption (EXP.) indiquée sur l'emballage. La date de péremption correspond au dernier jour du mois indiqué.

Les médicaments ne doivent pas être jetés dans les eaux d'égout ni dans les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien comment vous débarrasser des médicaments dont vous n'avez plus besoin. Ces mesures visent à protéger l'environnement.