

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr**PRO-DESVENLAFAXINE**

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

Antidépresseur

Pro Doc Ltée
2925 Boulevard Industriel
Laval, Québec
H7L 3W9

Date de révision :
10 janvier 2023

Numéro de contrôle : 270605

TABLE DES MATIÈRES

| | |
|---|-----------|
| PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ..... | 3 |
| RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT | 3 |
| INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE..... | 3 |
| CONTRE-INDICATIONS | 4 |
| MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS | 4 |
| EFFETS INDÉSIRABLES | 12 |
| INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES..... | 23 |
| POSOLOGIE ET ADMINISTRATION | 26 |
| SURDOSAGE | 29 |
| MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE | 31 |
| STABILITÉ ET CONSERVATION | 34 |
| DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION..... | 34 |
| FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT | 34 |
| | |
| PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES | 36 |
| RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES | 36 |
| ESSAIS CLINIQUES | 37 |
| PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE | 42 |
| TOXICOLOGIE | 46 |
| BIBLIOGRAPHIE..... | 49 |
| | |
| PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR..... | 50 |

PrPRO-DESVENLAFAXINE
Comprimés de desvenlafaxine à libération prolongée

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 | Comprimés à libération prolongée 50 mg et 100 mg de desvenlafaxine (sous forme de succinate de desvenlafaxine) | cellulose microcristalline, hypromellose, silice colloïdale, stéarate de magnésium et enrobage (composé d'alcool polyvinylique, de dioxyde de titane, d'oxyde de fer jaune [50 mg], d'oxyde de fer rouge [100 mg], d'oxyde de fer rouge euroxide, de polyéthylène glycol et de talc) |

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

Adultes

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

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

L'efficacité de succinate de desvenlafaxine 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 succinate de desvenlafaxine n'ont pas été établies chez les enfants. Santé Canada n'a donc pas autorisé d'indication pour cette population.

L'efficacité de succinate 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 succinate 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

- **PRO-DESVENLAFAXINE** (succinate de desvenlafaxine) ne doit pas être pris par des patients qui prennent un inhibiteur de la monoamineoxydase (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 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.
- Hypersensibilité au succinate 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 **PRO-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 PRO-DESVENLAFAXINE Comme la desvenlafaxine est le principal métabolite actif de la venlafaxine, l'administration concomitante de succinate de 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 succinate de 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 succinate de 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 mutagénèse

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

Appareil cardiovasculaire

Il est conseillé de faire preuve de prudence lorsqu'on administre succinate de 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 succinate de desvenlafaxine lors d'essais cliniques. succinate de desvenlafaxine n'a pas été systématiquement évalué 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 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 succinate de desvenlafaxine. On devrait vérifier régulièrement la tension artérielle des patients qui utilisent succinate de desvenlafaxine. On a signalé des cas de hausses tensionnelles nécessitant un traitement immédiat chez des sujets prenant de la 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 succinate de desvenlafaxine 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 mmHg et supérieure à la valeur initiale d'au moins 10 mmHg 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 | succinate de desvenlafaxine | | | |
|------------------------------|---------|-----------------------------|--------|--------|--------|
| | | 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 succinate de 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 succinate de 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 succinate de 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 succinate de desvenlafaxine ne change pas nettement de forme dans le tractus gastro-intestinal, succinate de 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 succinate de desvenlafaxine ne conviennent qu'aux patients qui peuvent les avaler tous entiers (*voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Posologie recommandée et ajustement posologique*).

Hématologie

Saignements anormaux

La prise d'un ISRS ou d'un IRSN, y compris succinate de 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 succinate de 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 pulmonaires associées au traitement par la venlafaxine (la molécule mère de succinate de desvenlafaxine) ont été rapportés. La possibilité de ces effets indésirables doit être envisagée quand des patients traités par succinate de 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 succinate de desvenlafaxine doit être considéré.

Système nerveux

Crises convulsives

Des cas de crises convulsives ont été signalés lors d'essais concernant succinate de desvenlafaxine. 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 succinate de 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 grave, 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 succinate de 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.

Yeux

Glaucome à angle étroit

Comme les autres ISRS et IRSN, PRO-DESVENLAFAXINE peut causer une mydriase et doit être utilisé avec prudence chez les patients dont la pression intraoculaire est élevée ou qui ont un glaucome aigu à angle fermé.

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 de phase 2 et 3, la manie est survenue chez environ 0,1 % des patients traités par succinate de desvenlafaxine. 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, succinate de desvenlafaxine devrait être utilisé avec prudence chez les patients présentant des antécédents personnels ou familiaux de manie ou d'hypomanie.

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 à succinate de desvenlafaxine 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, hypertonie, 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 succinate de 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 devrait 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. Le succinate de 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. **PRO-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 succinate de 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, dont l'automutilation).

L'efficacité de succinate 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 succinate de desvenlafaxine et le placebo (*voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE*, Enfants).

L'innocuité à long terme de succinate de 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 succinate de desvenlafaxine, 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 succinate de desvenlafaxine. 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 de succinate de desvenlafaxine dans le traitement du trouble dépressif majeur a été évaluée auprès de 4158 patients exposés à au moins une dose du médicament.

Les effets indésirables qui ont été observés le plus souvent (incidence de 5 % ou plus avec les doses réunies de 50 à 400 mg de succinate de desvenlafaxine et incidence plus élevée qu'avec le placebo) chez les patients atteints de trouble dépressif majeur recevant succinate de desvenlafaxine dans le cadre des essais contrôlés par placebo, de courte durée sont les nausées, les céphalées, la sécheresse de la bouche, l'hyperhidrose, les étourdissements, l'insomnie, la constipation, la diminution de l'appétit, la somnolence, la fatigue, les tremblements, les vomissements et, chez les hommes, le dysfonctionnement érectile et le retard d'éjaculation.

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 succinate de desvenlafaxine (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 succinate de desvenlafaxine (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 succinate de desvenlafaxine 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 de succinate de desvenlafaxine a été évaluée chez 4158 patients atteints de trouble dépressif majeur qui ont participé à des essais de pré commercialisation portant sur plusieurs doses, ce qui représente 1677 années-patients d'exposition. Parmi ces 4158 patients qui ont reçu au moins une dose de succinate de desvenlafaxine, 1 834 ont participé à des essais de 8 semaines contrôlés par placebo dans lesquels la posologie variait de 50 à 400 mg/jour, 1320 ont utilisé le médicament plus de 6 mois, et 274 l'ont utilisé pendant un an.

Essais cliniques de précommercialisation

Effets indésirables survenus à une incidence $\geq 2\%$ et au moins le double de celle associée au placebo chez les sujets sous succinate de desvenlafaxine lors des essais de courte durée contrôlés par placebo

Le tableau 2 présente les effets indésirables courants, selon l'appareil ou le système atteint, qui sont survenus à une incidence $\geq 2\%$ et au moins le double de celle observée avec le placebo chez les sujets recevant n'importe quelle dose de succinate de desvenlafaxine pour le traitement du TDM lors des essais cliniques comparatifs avec placebo et doses fixes de 8 semaines retenus pour l'analyse.

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

Tableau 2 : Effets indésirables courants signalés à une fréquence $\geq 2\%$ et au moins le double de celle obtenue avec le placebo chez les sujets de n'importe quel groupe recevant une dose fixe lors des essais comparatifs avec placebo de 8 semaines sur le TDM retenus pour l'analyse

| Système, appareil ou organe Terme privilégié | Pourcentage des patients ayant signalé l'effet indésirable | | | | |
|---|--|-----------------------------|---------------------|---------------------|---|
| | Placebo (n = 636) | succinate de desvenlafaxine | | | |
| | 50 mg (n = 317) | 100 mg (n = 424) | 200 mg (n = 307) | 400 mg (n = 317) | |
| Troubles cardiaques | | | | | |
| Élévation de la tension | 1 | 1 | 1 | 2 | 2 |

Tableau 2 : Effets indésirables courants signalés à une fréquence ≥ 2 % et au moins le double de celle obtenue avec le placebo chez les sujets de n'importe quel groupe recevant une dose fixe lors des essais comparatifs avec placebo de 8 semaines sur le TDM retenus pour l'analyse

| Système, appareil ou organe Terme privilégié | Pourcentage des patients ayant signalé l'effet indésirable | | | | |
|---|--|-----------------------------|---------------------|---------------------|----|
| | Placebo (n = 636) | succinate de desvenlafaxine | | | |
| | 50 mg (n = 317) | 100 mg (n = 424) | 200 mg (n = 307) | 400 mg (n = 317) | |
| artérielle | | | | | |
| Troubles gastro-intestinaux | | | | | |
| Nausées | 10 | 22 | 26 | 36 | 41 |
| Sécheresse de la bouche | 9 | 11 | 17 | 21 | 25 |
| Constipation | 4 | 9 | 9 | 10 | 14 |
| Vomissements | 3 | 3 | 4 | 6 | 9 |
| Troubles généraux et réactions au point d'administration | | | | | |
| Fatigue | 4 | 7 | 7 | 10 | 11 |
| Frissons | 1 | 1 | < 1 | 3 | 4 |
| Énervement | 1 | 1 | 2 | 3 | 3 |
| Troubles du métabolisme et de la nutrition | | | | | |
| Diminution de l'appétit | 2 | 5 | 8 | 10 | 10 |
| Troubles du système nerveux | | | | | |
| Étourdissements | 5 | 13 | 10 | 15 | 16 |
| Somnolence | 4 | 4 | 9 | 12 | 12 |
| Tremblements | 2 | 2 | 3 | 9 | 9 |
| Trouble d'attention | < 1 | < 1 | 1 | 2 | 1 |
| Troubles mentaux | | | | | |
| Insomnie | 6 | 9 | 12 | 14 | 15 |
| Anxiété | 2 | 3 | 5 | 4 | 4 |
| Nervosité | 1 | < 1 | 1 | 2 | 2 |
| Rêves anormaux | 1 | 2 | 3 | 2 | 4 |
| Troubles rénaux et urinaires | | | | | |
| Retard de la miction | 0 | < 1 | 1 | 2 | 2 |
| 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 |
| Organes sensoriels | | | | | |
| Vision trouble | 1 | 3 | 4 | 4 | 4 |
| Mydriase | < 1 | 2 | 2 | 6 | 6 |
| Vertiges | 1 | 2 | 1 | 5 | 3 |
| Acouphène | 1 | 2 | 1 | 1 | 2 |
| Dysgueusie | 1 | 1 | 1 | 1 | 2 |
| Troubles vasculaires | | | | | |
| Bouffées de chaleur | < 1 | 1 | 1 | 2 | 2 |

Effets indésirables liés au fonctionnement sexuel

Le tableau 3 montre l'incidence d'effets indésirables liés au fonctionnement sexuel survenus chez $\geq 2\%$ des patients de n'importe quel groupe recevant succinate de desvenlafaxine à doses fixes pour le traitement du trouble dépressif majeur (essais cliniques de précommercialisation de 8 semaines, contrôlés par placebo, sur l'administration de doses fixes ou de doses variables).

Tableau 3 : Effets indésirables liés au fonctionnement sexuel signalés durant la période de traitement à une fréquence $\geq 2\%$ chez les hommes et les femmes de n'importe quel groupe recevant succinate de desvenlafaxine

| | succinate de desvenlafaxine | | | | |
|------------------------------------|-----------------------------|--------------------|---------------------|---------------------|---------------------|
| | 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 | 1 1 |
| Trouble d'éjaculation | 0 | 0 | 1 | 2 | 5 |
| Absence d'éjaculation | 0 | 1 | 0 | 2 | 2 |
| Troubles sexuels | 0 | 1 | 0 | 0 | 2 |
| succinate de desvenlafaxine | | | | | |
| | Placebo (n = 397) | 50 mg (n = 209) | 100 mg (n = 267) | 200 mg (n = 176) | 400 mg (n = 163) |
| 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) de succinate de desvenlafaxine 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 sont classés par appareil, système ou organe et sont énumérés par ordre décroissant de fréquence selon les définitions suivantes :

Très fréquent : $\geq 10\%$ des sujets

Fréquent : $\geq 1\%$ 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 extrémités | Hypotension orthostatique, froideur des |
|-----------------------------|---|

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 angioneurotique, 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 |
|---------------|--|

EIM = effet indésirable du médicament; TDM = trouble dépressif majeur.

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 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 4158 sujets des essais cliniques ayant porté sur succinate de desvenlafaxine, 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 d'une durée maximale de 8 semaines sur le trouble dépressif majeur, on a procédé à des électrocardiographies chez 1 492 sujets qui recevaient succinate de desvenlafaxine et 984 sujets qui recevaient un placebo. Aucune différence cliniquement pertinente n'a été observée par rapport au 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 de succinate de desvenlafaxine 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

| Traitement | Différence (ms) du QT corrigé avec la formule de Fridericia | Différence (ms) du QT corrigé pour la population étudiée |
|--|---|--|
| 200 mg de succinate de desvenlafaxine ^b | 1,5 (-0,88; 3,88) | 3,18 (0,87; 5,50) |
| 600 mg de succinate de desvenlafaxine ^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 de succinate de desvenlafaxine 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

| | Placebo ^a | ----- succinate de desvenlafaxine ----- | | | | |
|--|----------------------|---|--------|--------|--------|------------------------|
| | | 50 mg | 100 mg | 200 mg | 400 mg | 50-400 mg ^a |
| Cholestérol total | | | | | | |
| Augmentation \geq 1,29 mmol/L et valeur absolue \geq 6,75 mmol/L | 2 | 3 | 4 | 4 | 10 | 5 |
| Cholestérol LDL | | | | | | |
| Augmentation \geq 1,29 mmol/L et valeur absolue \geq 4,91 mmol/L | < 1 | 1 | 0 | 1 | 2 | 1 |
| Triglycérides \geq 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 succinate de

desvenlafaxine dans le cadre des études contrôlées par placebo. La protéinurie, qui était habituellement minimale, 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 de succinate de desvenlafaxine 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

| | | | ----- succinate de desvenlafaxine ----- | | | | |
|---------------------------|--------------------|---------------------|---|-------|--------|--------|--------|
| | | | 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 succinate de desvenlafaxine 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 succinate de desvenlafaxine 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

| | | ----- succinate de desvenlafaxine ----- | | | | |
|------------------------------|--|---|-------|--------|--------|--------|
| | | 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 succinate de 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 **PRO-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 succinate de desvenlafaxine que sous placebo

| Groupe d'âge | Succinate de desvenlafaxine | | 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* |
| Hémoglobinurie 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

¹ Résultat d'épreuve de laboratoire ou paramètre clinique

² Termes du MedDRA

Les risques associés à la prise à plus long terme de succinate 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 à succinate de desvenlafaxine, la fréquence

d'une perte de poids $\geq 3,5$ % s'estchiffrée 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 succinate de 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 succinate de desvenlafaxine. 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 succinate de 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 de succinate de desvenlafaxine. 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 succinate de 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 succinate de 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) de succinate de desvenlafaxine (une seule dose de 400 mg) d'environ 43 % et la C_{max} , d'environ 8 %. L'emploi concomitant de PRO-DESVENLAFAXINE et d'un inhibiteur puissant de la CYP3A4 pourrait entraîner des concentrations plus fortes de succinate de 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'iso enzyme 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 Cmax 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 Cmax du midazolam ont diminué respectivement d'environ 29 % et 14 %. L'utilisation concomitante de la desvenlafaxine et d'un médicament métabolisé par la CYP3A 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 dé hydro-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 succinate de desvenlafaxine 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 succinate de 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 succinate de desvenlafaxine, 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 PRO-DESVENLAFAXINE. Des épreuves de confirmation telles que le couplage chromatographie gazeuse-spectrométrie de masse permettront de distinguer succinate de 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 PRO-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 PRO-DESVENLAFAXINE ne nuit pas à leur capacité d'effectuer de telles activités.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Généralités

PRO-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 PRO-DESVENLAFAXINE (comprimés de succinate 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 le 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 PRO-DESVENLAFAXINE (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 PRO-DESVENLAFAXINE environ à la même heure chaque jour.

PRO-DESVENLAFAXINE doivent être avalés tous entiers avec un liquide, sans être mâchés, coupés ou écrasés. Le médicament est contenu dans une enveloppe non absorbable, conçue pour le libérer à une vitesse contrôlée. Comme cette enveloppe et des éléments insolubles du noyau sont éliminés dans les selles, les patients ne doivent pas s'inquiéter s'ils remarquent de temps en temps quelque chose qui ressemble à un comprimé dans leurs selles. En raison de la libération contrôlée du médicament, PRO-DESVENLAFAXINE ne conviennent qu'aux patients qui peuvent les avaler tous 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 PRO-DESVENLAFAXINE

Des symptômes associés à l'arrêt d'un traitement par PRO-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. 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. Dans certains cas, l'arrêt du traitement peut s'échelonner sur plusieurs mois ou plus longtemps.

Remplacement d'autres antidépresseurs par PRO-DESVENLAFAXINE

Des symptômes liés à l'arrêt du traitement ont été signalés chez des patients qui ont changé leur antidépresseur, dont la venlafaxine, pour PRO-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 PRO-DESVENLAFAXINE ou vice versa

Au moins 14 jours devraient s'écouler entre l'arrêt d'un IMAO et le début d'un traitement par PRO-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 PRO-DESVENLAFAXINE avec un IMAO réversible comme le linézolide ou le bleu de méthylène

Il ne faut pas amorcer un traitement par PRO-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 PRO-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 PRO-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 PRO-DESVENLAFAXINE peut être repris 24 heures après la dernière dose de linézolide ou de bleu de méthylène injectable.

Considérations posologiques

Insuffisance rénale grave ou terminale

La dose recommandée pour les patients atteints d'insuffisance rénale grave (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 PRO-DESVENLAFAXINE au moment de déterminer la dose à administrer (voir **MODE D' ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Personnes âgées**).

Enfants

PRO-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 le succinate de desvenlafaxine et le placebo (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, ASSOCIATION POSSIBLE AVEC DES CHANGEMENTS COMPORTEMENTAUX ET MOTIONNELS, 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 PRO-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 -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

Le succinate de desvenlafaxine 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 succinate de desvenlafaxine 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, succinate de 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.

Comprimé à matrice inerte résiduelle

Les patients qui utilisent succinate de desvenlafaxine pourraient remarquer qu'une matrice inerte de comprimé passe dans leurs selles ou par une colostomie. Les patients doivent être informés que l'ingrédient actif est absorbé avant qu'ils ne puissent voir la matrice inerte.

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 :

PRO-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 le succinate 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

succinate de desvenlafaxine n'est pas indiqué chez les enfants et les adolescents. L'innocuité et l'efficacité de succinate de desvenlafaxine chez les enfants n'ont pas été établies dans le cadre d'études de phase III comparatives avec placebo menées à double insu avec répartition aléatoire. 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, succinate de desvenlafaxine a été administré 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 de succinate de desvenlafaxine 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 de succinate de desvenlafaxine. 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 grave (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 grave, 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 grave, 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 grave. 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), grave (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, grave 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, grave 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 grave ou terminale*).

STABILITÉ ET CONSERVATION

Conserver entre 15°C et 30°C.

DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Aucune.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

PRO-DESVENLAFAXINE (comprimés de succinate de desvenlafaxine à libération prolongée) se présente en comprimés dosés à 50 et à 100 mg.

Comprimé à 50 mg

Comprimés pelliculés, biconvexes, en forme de carré arrondi et de couleur rose pâle, portant l'inscription « APO » sur un côté et « DV » sur « 50 » sur l'autre.

Comprimé à 100 mg

Comprimés pelliculés, biconvexes, en forme de carré arrondi et de couleur orange rougeâtre, portant l'inscription « APO » sur un côté et « DV » sur « 100 » sur l'autre.

Les ingrédients inactifs sont la cellulose microcristalline, l'hypermellose, la silice colloïdale, le stéarate de magnésium et le talc. Les ingrédients de l'enrobage sont les suivants : alcool polyvinylique, dioxyde de titane, oxyde de fer jaune (50 mg), oxyde de fer rouge (100 mg), oxyde de fer rouge Euroxide, polyéthylèneglycol et talc.

PRO-DESVENLAFAXINE dosés à 50 et à 100 mg sont disponibles en :

Flacons en polyéthylène haute densité contenant 30, 100, ou 500 comprimés

Plaquettes alvéolées de doses unitaires contenant 100 comprimés (10 X 10 comprimés).

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Dénomination commune :

Succinate de desvenlafaxine

Nom chimique :

Succinate de N,N-diméthyl-2-(1-hydroxycyclohexyl)-2-(4-hydroxyphényl)éthylamine monohydraté

Succinate de 4-[2-(diméthylamino)-1-(1-hydroxycyclohexyl)éthyl]phénol hydraté;

1-[(1RS)-2-(diméthylamino)-1-(4-hydroxyphényl)éthyl]cyclohexanol hydrogène butanedioate monohydraté¹

Acide butanedioïque combiné à 4-(2-(diméthylamino)-1-(1-hydroxycyclohexyl)éthyl)phénol (1:1) monohydraté¹⁰

Formule et masse moléculaires :

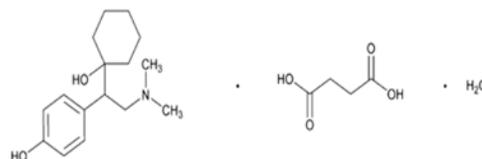
$C_{16}H_{25}NO_2 \cdot C_4H_6O_4 \cdot H_2O$ - [succinate de desvenlafaxine monohydraté (anhydre)]^{10,2}

$C_{16}H_{25}NO_2$ [desvenlafaxine]¹¹

399,48 g/mol [succinate de desvenlafaxine monohydraté (anhydre)]^{10,11}

263,38 g/mol [desvenlafaxine]¹¹

Formule développée :



Propriétés physicochimiques :

Le succinate de desvenlafaxine monohydraté est une poudre blanche ou blanc cassé soluble dans l'eau, très soluble dans le méthanol et légèrement soluble dans l'acétone et l'heptane.

Valeurs du pH et du pKa

pH

4,67 (1 % dans l'H₂O à 25 °C)

pKa

pKa₁ : 8,34; pKa₂ : 10,11

¹ USP Dictionary

² [https://www.rsc.org/Merck-](https://www.rsc.org/Merck-Index/monograph/m4207/desvenlafaxine%20derivative%20succinate%20monohydrate?q=authorize)

[Index/monograph/m4207/desvenlafaxine%20derivative%20succinate%20monohydrate?q=authorize](https://www.rsc.org/Merck-Index/monograph/m4207/desvenlafaxine%20derivative%20succinate%20monohydrate?q=authorize)

ESSAIS CLINIQUES

Étude menée chez des sujets à jeun – 50 mg

Une étude de biodisponibilité comparative à répartition aléatoire, à dose unique, à l'aveugle, avec permutation et portant sur PRO-DESVENLAFAXINE en comprimé à libération prolongée de 50 mg (Pro Doc Ltée.) et PRISTIQ^{MD} en comprimés à libération prolongée de 50 mg (Pfizer Canada Inc.) a été menée chez 48 sujets adultes masculins en bonne santé et à jeun. Les données de biodisponibilité comparative chez 46 sujets qui étaient inclus dans l'analyse statistique sont présentées dans le tableau suivant.

RÉSUMÉ DE L'ÉTUDE DE BIODISPONIBILITÉ COMPARATIVE

| Desvenlafaxine (1 x 50 mg) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %) | | | | |
|---|----------------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|--------------------------------|
| Paramètre | Substance à l'essai ¹ | Substance de référence ² | Rapport des moyennes géométriques (%) | Intervalle de confiance à 90 % |
| ASC _T (ng·h/mL) | 2 351,95 2 518,37 (36) | 2 221,94 2 371,17 (35) | 105,9 | 96,9 à 115,6 |
| ASC _I (ng·h/mL) | 2 383,20 2 552,81 (36) | 2 251,12 2 402,74 (35) | 105,9 | 97,0 à 115,6 |
| C _{max} (ng/mL) | 98,52 100,98 (24) | 95,86 98,91 (26) | 102,8 | 97,2 à 108,7 |
| T _{max} ³ (h) | 6,0 (2,0 à 18,0) | 7,0 (3,0 à 24,0) | | |
| T _½ ⁴ (h) | 9,35 (14) | 9,26 (13) | | |

¹ PRO-DESVENLAFAXINE (desvenlafaxine sous forme de succinate de desvenlafaxine) de 50 mg (Pro Doc Ltée.).

² PRISTIQ^{MD} en comprimés à libération prolongée (desvenlafaxine sous forme de succinate de desvenlafaxine) de 50 mg (Pfizer Canada Inc.).

³ Exprimé sous forme de médiane (intervalle) seulement.

⁴ Exprimée sous forme de moyenne arithmétique seulement (CV %).

Étude menée sur des sujets nourris – 50 mg

Une étude de biodisponibilité comparative à répartition aléatoire, à dose unique, à l'aveugle, avec permutation et portant sur PRO-DESVENLAFAXINE en comprimés à libération prolongée de 50 mg (Pro Doc Ltée.) et PRISTIQ^{MD} en comprimés à libération prolongée de 50 mg (Pfizer Canada Inc.) a été menée auprès de 24 sujets adultes masculins en bonne santé et nourris avec des aliments riches en gras et en calories. Les données de biodisponibilité comparative chez 22 sujets qui étaient inclus dans l'analyse statistique sont présentées dans le tableau suivant.

RÉSUMÉ DE L'ÉTUDE DE BIODISPONIBILITÉ COMPARATIVE

| Desvenlafaxine (1 x 50 mg) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %) | | | | |
|---|----------------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|--------------------------------|
| Paramètre | Substance à l'essai ¹ | Substance de référence ² | Rapport des moyennes géométriques (%) | Intervalle de confiance à 90 % |
| ASC _T (ng·h/mL) | 3 427,52 3 462,78 (14) | 3 420,59 3 460,48 (15) | 100,2 | 95,5 à 105,1 |
| ASC _I (ng·h/mL) | 3 461,33 3 497,49 (15) | 3 457,72 3 499,04 (15) | 100,1 | 95,4 à 105,0 |
| C _{max} (ng/mL) | 150,84 151,70 (11) | 147,62 148,34 (10) | 102,2 | 99,1 à 105,4 |
| T _{max} ³ (h) | 9,0 (5,0 à 14,0) | 8,0 (5,0 à 14,0) | | |
| T _{1/2} ⁴ (h) | 9,61 (8) | 9,60 (11) | | |

¹ PRO-DESVENLAFAXINE (desvenlafaxine sous forme de succinate de desvenlafaxine) de 50 mg (Pro Doc Ltée.).

² PRISTIQ^{MD} en comprimés à libération prolongée (desvenlafaxine sous forme de succinate de desvenlafaxine) de 50 mg (Pfizer Canada Inc.).

³ Exprimé sous forme de médiane (intervalle) seulement.

⁴ Exprimée sous forme de moyenne arithmétique seulement (CV %).

Étude menée chez des sujets à jeun – 100 mg

Une étude de biodisponibilité comparative à répartition aléatoire, à dose unique, à l'aveugle, avec permutation et portant sur PRO-DESVENLAFAXINE en comprimé à libération prolongée de 100 mg (Pro Doc Ltée.) et PRISTIQ^{MD} en comprimés à libération prolongée de 100 mg (Pfizer Canada Inc.) a été menée chez 41 sujets adultes masculins en bonne santé et à jeun. Les données de biodisponibilité comparative chez 37 sujets qui étaient inclus dans l'analyse statistique sont présentées dans le tableau suivant.

RÉSUMÉ DE L'ÉTUDE DE BIODISPONIBILITÉ COMPARATIVE

| Desvenlafaxine (1 x 100 mg) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %) | | | | |
|--|----------------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|--------------------------------|
| Paramètre | Substance à l'essai ¹ | Substance de référence ² | Rapport des moyennes géométriques (%) | Intervalle de confiance à 90 % |
| ASC _T (ng·h/mL) | 5 648,69 5 904,73 (30) | 5 352,25 5 747,60 (34) | 105,5 | 96,2 à 115,8 |
| ASC _I (ng·h/mL) | 5 770,81 6 049,15 (31) | 5 506,16 5 937,18 (35) | 104,8 | 95,5 à 115,0 |

| Desvenlafaxine (1 x 100 mg) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %) | | | | |
|--|----------------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|--------------------------------|
| Paramètre | Substance à l'essai ¹ | Substance de référence ² | Rapport des moyennes géométriques (%) | Intervalle de confiance à 90 % |
| C _{max} (ng/mL) | 243,16 248,50 (22) | 215,78 220,09 (19) | 112,7 | 105,1 à 120,8 |
| T _{max} ³ (h) | 7,0 (3,0 à 18,0) | 6,0 (1,0 à 24,0) | | |
| T _{1/2} ⁴ (h) | 9,24 (13) | 9,47 (14) | | |

¹ PRO-DESVENLAFAXINE (desvenlafaxine sous forme de succinate de desvenlafaxine) de 100 mg (Pro Doc Ltée.).

² PRISTIQ^{MD} en comprimés à libération prolongée (desvenlafaxine sous forme de succinate de desvenlafaxine) de 100 mg (Pfizer Canada Inc.).

³ Exprimé sous forme de médiane (intervalle) seulement.

⁴ Exprimée sous forme de moyenne arithmétique seulement (CV %).

Étude menée sur des sujets nourris – 100 mg

Une étude de biodisponibilité comparative à répartition aléatoire, à dose unique, à l'aveugle, avec permutation et portant sur PRO-DESVENLAFAXINE en comprimé à libération prolongée de 100 mg (Pro Doc Ltée.) et PRISTIQ^{MD} en comprimés à libération prolongée de 100 mg (Pfizer Canada Inc.) a été menée auprès de 24 sujets adultes masculins en bonne santé et nourris avec des aliments riches en gras et en calories. Les données de biodisponibilité comparative chez 24 sujets qui étaient inclus dans l'analyse statistique sont présentées dans le tableau suivant.

RÉSUMÉ DE L'ÉTUDE DE BIODISPONIBILITÉ COMPARATIVE

| Desvenlafaxine (1 x 100 mg) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %) | | | | |
|--|----------------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|--------------------------------|
| Paramètre | Substance à l'essai ¹ | Substance de référence ² | Rapport des moyennes géométriques (%) | Intervalle de confiance à 90 % |
| ASC _T (ng·h/mL) | 5 386,58 5 544,87 (23) | 5 301,65 5 471,14 (24) | 101,6 | 95,5 à 108,1 |
| ASC _I (ng·h/mL) | 5 464,60 5 629,28 (24) | 5 381,94 5 558,16 (24) | 101,5 | 95,4 à 108,1 |
| C _{max} (ng/mL) | 284,06 288,75 (19) | 263,79 267,14 (17) | 107,7 | 103,0 à 112,6 |
| T _{max} ³ (h) | 6,0 (3,0 à 10,0) | 6,0 (4,0 à 11,0) | | |
| T _{1/2} ⁴ (h) | 8,86 (8) | 8,70 (9) | | |

¹ PRO-DESVENLAFAXINE EN COMPRIMÉS À LIBÉRATION PROLONGÉE (desvenlafaxine sous forme de succinate de desvenlafaxine) de 100 mg (Pro Doc Ltée.).

² PRISTIQ^{MD} en comprimés à libération prolongée (desvenlafaxine sous forme de succinate de desvenlafaxine) de 100 mg

(Pfizer Canada Inc.).

³ Exprimé sous forme de médiane (intervalle) seulement.

⁴ Exprimée sous forme de moyenne arithmétique seulement (CV %).

L'efficacité de succinate de desvenlafaxine 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 succinate de desvenlafaxine 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 succinate de desvenlafaxine 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 succinate de desvenlafaxine 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 de succinate de desvenlafaxine 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 de succinate de desvenlafaxine 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 de succinate de desvenlafaxine 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 de succinate de desvenlafaxine 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 succinate de desvenlafaxine 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 succinate de desvenlafaxine, 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 succinate de desvenlafaxine 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 glucuroconjugaison 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 grave.

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 de succinate de desvenlafaxine 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 de succinate de desvenlafaxine.

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, grave 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 de succinate de desvenlafaxine), la dialyse ne devrait pas en modifier la pharmacocinétique.

Chez des sujets atteints d'insuffisance hépatique légère, modérée ou grave (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 grave, 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 succinate de desvenlafaxine était administré en concomitance révèlent que la desvenlafaxine est un faible inhibiteur de l'isoenzyme CYP2D6. La coadministration de midazolam et de succinate de desvenlafaxine 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 de succinate de desvenlafaxine 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 de succinate de desvenlafaxine ^b | 1,5 (-0,88; 3,88) | 3,18 (0,87; 5,50) |
| 600 mg de succinate de desvenlafaxine ^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 de succinate de desvenlafaxine 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, Odidéméthylvenlafaxine, 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 foetal, une diminution du poids des rats et une augmentation de la mortalité des rats 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 rats 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, Entsuaah 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-desmethylvenlafaxine 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, Vialet 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. Monographie de PRISTIQ^{MD} (comprimés de succinate de desvenlafaxine à libération prolongée) à 50 mg et à 100 mg. Pfizer Canada Inc.; Numéro de contrôle : 225933, date de révision : 5 février 2020.

**PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE
CONSOUMMATEUR**

Pr PRO-DESVENLAFAXINE

Comprimés de desvenlafaxine à libération prolongée

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie de la monographie publiée à la suite de l'homologation de PRO-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 PRO-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 PRO-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 :

PRO-DESVENLAFAXINE appartient à une classe de médicaments appelés inhibiteurs du recaptage de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN). Il agirait 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 PRO-DESVENLAFAXINE si :

- Vous êtes allergique (hypersensible) à la desvenlafaxine, à la venlafaxine ou à tout ingrédient de PRO-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 PRO-DESVENLAFAXINE, peut causer des effets secondaires graves, susceptibles d'être mortels. De plus, après avoir cessé de prendre PRO-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 médicinal :

Succinate de desvenlafaxine.

Les ingrédients non médicinaux :

cellulose microcristalline, hypromellose, silice colloïdale, stéarate de magnésium et enrobage (composé d'alcool polyvinylique, d'oxyde de fer jaune [50 mg], d'oxyde de fer rouge [100 mg], d'oxyde de fer rouge euroxide, de polyéthylène glycol et de talc).

La présentation :

- Les comprimés à 50 mg et 100 mg

PRO-DESVENLAFAXINE dosés à 50 mg et à 100 mg sont disponibles en :

- flacons en polyéthylène haute densité contenant 30, 100, ou 500 comprimés,
- plaquettes alvéolées de doses unitaires contenant 100 comprimés (10 X 10 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 **PRO-DESVENLAFAXINE** peut augmenter votre risque de troubles sexuels, et ce, même après l'arrêt de **PRO-DESVENLAFAXINE EXTENDED-RELEASE TABLETS**. 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 **PRO-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 **PRO-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 **PRO-DESVENLAFAXINE** avec un autre médicament contenant de la venlafaxine ou de la desvenlafaxine.
- Votre professionnel de la santé décidera si vous pouvez prendre **PRO-DESVENLAFAXINE** avec d'autres médicaments.

Glaucome à angle fermé PRO-DESVENLAFAXINE peut entraîner une crise aiguë de glaucome. Un examen des yeux avant de commencer à prendre **PRO-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 PRO-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 **PRO-DESVENLAFAXINE**.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

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

PRO-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 **PRO-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 **PRO-DESVENLAFAXINE**, peut causer des effets secondaires graves, susceptibles d'être mortels. De plus, après avoir cessé de prendre **PRO-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 **PRO-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 **PRO-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 **PRO-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 **PRO-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 **PRO-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 **PRO-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.

PRO-DESVENLAFAXINE doit être pris par la bouche.

- **PRO-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.
- **PRO-DESVENLAFAXINE** est préparé à partir d'une matrice inerte de comprimé qui libère lentement le médicament dans votre corps. Vous pourriez voir dans vos selles quelque chose qui ressemble à un comprimé, mais il ne s'agit en fait que d'une matrice vide. Il n'y a pas lieu de vous en inquiéter ni de prendre un comprimé supplémentaire. Lorsque vous pouvez apercevoir la matrice, votre corps a déjà absorbé le médicament qu'elle renfermait.

Ne cessez pas de prendre **PRO-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 :

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop de **PRO-DESVENLAFAXINE**, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même en l'absence de symptômes.

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 PRO-DESVENLAFAXINE

N'arrêtez pas de prendre **PRO-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 **PRO-DESVENLAFAXINE** pour permettre de prévenir des effets secondaires. Certaines personnes qui ont cessé soudainement de prendre **PRO-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 desvenlafaxine durant la grossesse n'a pas été prouvée. La prise de **PRO-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 **PRO-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 **PRO-DESVENLAFAXINE** sur vous. Ne conduisez pas et n'utilisez pas d'outils ou de machines si **PRO-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, **PRO-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 grave 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 **PRO-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 **PRO-DESVENLAFAXINE**, ou d'en réduire la posologie. Parmi les symptômes survenus après l'arrêt du traitement par **PRO-DESVENLAFAXINE** se trouvent : troubles de la vision, hypertension, étourdissements, nausées, maux de tête, irritabilité, insomnie, diarrhée, anxiété, rêves anormaux, fatigue et transpiration. 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 et mesures à prendre | | | | |
|--|--|---|-------------------|---|
| Symptôme / effet | | Consultez votre professionnel de la santé | | Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement |
| | | Seulement si l'effet est grave | 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, | | | √ |

| Effets secondaires graves et mesures à prendre | | | | |
|--|---|---|-------------------|---|
| Symptôme / effet | | Consultez votre professionnel de la santé | | Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement |
| | | Seulement si l'effet est grave | Dans tous les cas | |
| | urticatoire, 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 | | √ | |
| Rare | Crises convulsives : perte de connaissance accompagnée de | | | √ |

| Effets secondaires graves et mesures à prendre | | | | |
|--|--|---|-------------------|---|
| Symptôme / effet | | Consultez votre professionnel de la santé | | Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement |
| | | Seulement si l'effet est grave | Dans tous les cas | |
| | tremblements incontrôlables | | | |
| Rare | Hypertension grave : 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 | | √ | |
| <i>Voir MISES EN</i> | Apparition ou | | √ | |

Effets secondaires graves et mesures à prendre

| Symptôme / effet | | Consultez votre professionnel de la santé | | Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement |
|------------------------------------|--|---|-------------------|---|
| | | Seulement si l'effet est grave | Dans tous les cas | |
| GARDE ET PRÉCAUTIONS | aggravation de symptômes émotionnels ou comportementaux | | | |
| Voir 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 | | | √ |

Cette liste d'effets secondaires n'est pas complète. En cas d'effet inattendu lors de la prise de PRO-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 °C et 30 °C.

Ne prenez pas PRO-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.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés d'être associés avec l'utilisation d'un produit de santé par:

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courrier, ou par télécopieur ; ou
- Téléphonant sans frais 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Pour en savoir davantage au sujet de PRO-DESVENLAFAXINE :

- Communiquer avec votre professionnel de la santé;
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements destinés aux consommateurs. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>). Vous pouvez obtenir les renseignements destinés aux consommateurs en communiquant avec Pro Doc Ltée : (<https://www.prodoc.qc.ca/>), 1 800 361-8559, medinfo@prodoc.qc.ca

Cette notice a été préparée par Pro Doc Ltée, Laval, Québec, H7L 3W9.

Dernière révision : 10 janvier 2023