Monographie de produit
AVEC RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

[Pr]SPC-DESVENLAFAXINE

Comprimés de desvenlafaxine à libération prolongée

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

Antidépresseur

Sun Pharma Canada Inc.
130 East Drive,
Brampton,
ON L6T 1C1

Date d'autorisation initiale :
20 octobre 2022

Date de révision :
2 septembre 2026

Numéro de contrôle de la présentation: 503700

MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités, Système Nerveux	10/2024
9.4 Interactions médicament-médicament	10/2024

TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE 2

TABLE DES MATIÈRES 2

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ 4

1 INDICATIONS. 4

1.1 Enfants 4

1.2 Personnes âgées 4

2 CONTRE-INDICATIONS 5

3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES 6

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION 6

4.1 Considérations posologiques 6

4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique 7

4.4 Administration 9

4.5 Dose omise 9

4.9 Arrêt du traitement 9

5 SURDOSAGE 10

6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT 12

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS Généralités 12

7.1 Populations particulières 20

7.1.1 Femmes enceintes 20

7.1.2 Femmes qui allaitent 21

7.1.3 Enfants 21

7.1.4 Personnes âgées 22

8 EFFETS INDÉSIRABLES 22

8.1 Aperçu des effets indésirables 22

8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques 23

8.2.1 Effets indésirables observés au cours des études cliniques – enfants 31
8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation 33
9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES 34
9.1 Interactions médicamenteuses graves 34
9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses 34
9.3 Interactions médicament-comportement 34
9.4 Interactions médicament-médicament 35
9.5 Interactions médicament-aliment 42
9.6 Interactions médicament-plante médicinale 42
9.7 Interactions médicament-épreuves de laboratoire 43
10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE 43
10.1 Mode d'action 43
10.2 Pharmacodynamie 43
10.3 Pharmacocinétique 43
11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT 47
12 PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT 47
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES 48
13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES 48
14 ÉTUDES CLINIQUES 48
14.1 Plan et caractéristiques démographiques de l'étude 48
14.2 Résultats de l'étude 49
14.3 Études comparatives de biodisponibilité 50
15 MICROBIOLOGIE 53
16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE 53
17 MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN 56
RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS 57

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

SPC-DESVENLAFAXINE (succinate de desvenlafaxine) est indiqué dans :

- le traitement symptomatique du trouble dépressif majeur chez les adultes.

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

L'efficacité des comprimés à libération prolongée 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.

Le médecin qui opte pour un traitement prolongé par des comprimés à libération prolongée de desvenlafaxine doit périodiquement réévaluer l'utilité de ce traitement chez son patient.

1.1 Enfants

Enfants (< 18 ans) : Selon les données soumises à Santé Canada et examinées par l'organisme, l'efficacité et l'innocuité des comprimés à libération prolongée de desvenlafaxine n'ont pas été établies chez les enfants. Santé Canada n'a donc pas autorisé d'indication pour cette population.

L'efficacité des comprimés à libération prolongée de desvenlafaxine n'a pas pu être démontrée lors de deux études comparatives avec placebo menées auprès de 587 sujets âgés de 7 à 17 ans atteints d'un trouble dépressif majeur (TDM). En effet, aucune de ces deux études de courte durée n'a relevé de différence statistiquement ou cliniquement significative entre desvenlafaxine comprimés à libération prolongée et le placebo (*voir* 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonctions mentale et psychique, Association possible avec des changements comportementaux et émotionnels, dont l'automutilation; 7.1.3 Enfants; 8.2.1 Effetsin désirables observes au cours des études cliniques – enfants *et* 10.3 Pharmacocinétique, Enfants).

1.2 Personnes âgées

Personnes âgées (≥ 65 ans) : Aucune différence globale d'innocuité ou d'efficacité n'a été décelée entre ces sujets et les sujets plus jeunes (*voir* 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique –personnes âgées; 7.1.4 Personnes âgées *et* 10.3 Pharmacocinétique, Personnes âgées).

2 CONTRE-INDICATIONS

- **Inhibiteurs de la monoamine oxydase**

  SPC-Desvenlafaxine (succinate de desvenlafaxine) ne doit pas être pris par des patients qui prennent un inhibiteur de la monoamine-oxydase (IMAO) ou qui en ont pris un au cours des 14 derniers jours.

  Il existe un risque d'interaction médicamenteuse grave, parfois mortelle, avec 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 s'ils sont pris en même temps qu'un IMAO ou dans les 14 jours suivant l'utilisation d'un IMAO. Pour en savoir plus sur l'utilisationaveclesIMAOréversiblescommelelinézolide(unantibiotique)etlebleude méthylène (un colorant chirurgical), veuillez consulter la section 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique, Emploi avec des IMAO réversibles comme le linézolide ou le bleu de méthylène.

  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.

  Voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système nerveux, Réactions évoquant le syndrome sérotoninergique ou le syndrome malin des neuroleptiques *et* 9.4 Interactions médicament-médicament, Agents sérotoninergiques.

- **Hypersensibilité**

SPC-Desvenlafaxine est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité à la venlafaxine, à ce médicament (desvenlafaxine), à un ingrédient de la présentation de SPC-Desvenlafaxine, y compris à un ingrédient non médicinal, ou à un composant du contenant. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, veuillez consulter la section 6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.

3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES

Mises en garde et précautions importantes

L'emploi d'antidépresseurs est associé à l'augmentation du risque de s'infliger du mal ou d'en infliger à autrui ainsi que d'avoir des idées ou des comportements suicidaires. Suivre de près tous les patients sous antidépresseur pour détecter toute aggravation clinique et l'émergence de comportements de type agitation et/ou d'idées ou de comportements suicidaires (*voir* 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonctions mentale et psychique, Association possible avec des changements comportementaux et émotionnels, dontl'automutilation).

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

- **Généralités** (*voir la section* 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique) pour de plus amples détails, à moins d'indication contraire.)

  - **SPC-Desvenlafaxine** n'est pas indiqué chez les enfants de moins de 18 ans.

  - La desvenlafaxine ne doit pas être administrée en cours de grossesse, en particulier au cours du troisième trimestre, à moins que les bienfaits escomptés l'emportentnettement sur les risques éventuels, en raison des conséquences sur la santé néonatale (*voir* 7.1.1 Femmes enceintes).

  - En raison du risque d'intoxication à la sérotonine pouvant menacer le pronostic vital :
    - l'emploi concomitant de **SPC-Desvenlafaxine** et d'IMAO est contre-indiqué;
    - des périodes de sevrage doivent être prévues si le patient passe de la desvenlafaxine à un IMAO, et vice versa;
    - l'emploi avec d'autres agents sérotoninergiques est déconseillé (*voir* 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système nerveux, Réactions évoquant le syndrome sérotoninergique ou le syndrome malin des neuroleptiques);
    - il est recommandé de réduire la dose graduellement lorsqu'un patient passe d'un antidépresseur à un autre, dont la venlafaxine.

  - Posologie :
    - Une réduction de la dose pourrait s'imposer chez les aînés et chez les patients atteints d'insuffisance rénale.
    - Toutes les modifications de la posologie, y compris l'arrêt du traitement, doivent se faire graduellement.
    - Surveiller l'apparition de symptômes de sevrage lors de la réduction de la dose oude l'arrêt du traitement.

- Réévaluer périodiquement la nécessité de poursuivre le traitement.

- **Surveillance visant à détecter l'agitation ou les tendances suicidaires**

  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 (*voir* 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonctions mentale et psychique, Association possible avec des changements comportementaux et émotionnels, don't l'automutilation).

4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

- **Traitement initial**

La dose initiale recommandée de **SPC-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 un médecin juge qu'une dose supérieure à 50 mg/jour est justifiée pour un patient donné, la dose quotidienne ne doit pas dépasser 100 mg. Lors des essais cliniques, les doses de 50 à 400 mg/jour se sont avérées efficaces, mais les doses supérieures à 50 mg/jour n'étaient pas plus avantageuses, et les effets indésirables et les abandons étaient plus fréquents aux fortes doses.

On doit réévaluer périodiquement l'état des patients pour déterminer s'il est nécessaire de poursuivre le traitement.

- **Traitement d'entretien, de stabilisation ou prolongé**

On admet généralement que les épisodes aigus de dépression majeure nécessitent une pharmacothérapie continue de plusieurs mois ou plus après l'obtention d'une réponse au traitement de l'épisode aigu. L'efficacité d'un traitement de longue durée par **SPC-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.

- **Arrêt du traitement**

Ne pas cesser brusquement le traitement par **SPC-Desvenlafaxine** en raison du risque d'apparition de symptômes liés à l'arrêt du traitement (*voir* 4.9 Arrêt du traitement).

- **Remplacement d'autres antidépresseurs par SPC-Desvenlafaxine**

Des symptômes liés à l'arrêt du traitement ont été signalés chez des patients qui ont changé leur antidépresseur, dont la venlafaxine, pour **SPC-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* 2 CONTRE-INDICATIONS).

- **Remplacement d'un IMAO par TAro-Desvenlafaxine ou vice versa**

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

Il ne faut pas amorcer un traitement par **SPC-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*2CONTRE-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 **SPC-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 **SPC-Desvenlafaxine** doit être interrompu promptement, puis le linézolide ou le bleu de methylene 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* 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS). Le traitement par **SPC-Desvenlafaxine** peut être repris 24 heures après la dernière dose de linézolide ou de bleu de méthylène injectable.

Populations particulières

- **Insuffisance rénale sévère ou terminale**

La dose recommandée pour les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine sur 24 heures inférieure à 30 mL/min) ou terminale est de 50 mg tous les deux jours. En raison des variations interindividuelles de la clairance chez ces patients, il peut être souhaitable d'individualiser la dose. Une dose supplémentaire ne devrait pas être administrée aux patients après la dialyse (*voir* 10.3 Pharmacocinétique, Insuffisance rénale).

- **Insuffisance hépatique**

Il n'est pas nécessaire d'ajuster la posologie chez les patients atteints d'insuffisance hépatique (*voir* 10.3 Pharmacocinétique, 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 **SPC-Desvenlafaxine** au moment de déterminer la dose à administrer (*voir* 10.3 Pharmacocinétique, Personnes âgées).

- **Enfants**

SPC-Desvenlafaxine n'est pas indiqué chez les enfants de moins de 18 ans (*voir* 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonctions mentale et psychique, Association possible avec des changements comportementaux e témotionnels, dontl'automutilation; 7.1.3 Enfants *et* 10.3 Pharmacocinétique, Enfants).

4.4 Administration

Les comprimés **SPC-Desvenlafaxine** doivent être avalés tout 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, les comprimés **SPC-Desvenlafaxine** ne conviennent qu'aux patients qui peuvent les avaler tout entiers.

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

4.5 Dose omise

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.

4.9 Arrêt du traitement

Il faut rester à l'affût des symptômes liés à l'arrêt du traitement pendant la diminution graduelle de la dose. Si des symptômes intolérables surviennent après une réduction de la dose ou l'arrêt du traitement, envisager la possibilité de revenir à la dose précédemment prescrite et de réduire la dose plus graduellement. La réduction graduelle doit tenir compte de facteurs individuels tels que la dose et la durée du traitement. Dans certains cas, l'arrêt du traitement peut s'échelonner sur plusieurs mois ou plus longtemps (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités, Arrêt du traitement *et* 8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques, Symptômes liés à l'arrêt du traitement).

5 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.

Des cas de surdoses (parfois fatales) où la desvenlafaxine avait le plus souvent été absorbée en même temps que de l'alcool et/ou d'autres médicaments ont été signalés depuis la commercialisation du produit.

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 (venlafaxine)**

Les cas de surdosage rapportés depuis la commercialisation de la venlafaxine, dont certains ont été mortels, sont survenus en association avec de l'alcool ou d'autres médicaments, tels que le méthylphénidate, les opioïdes et les benzodiazépines. Il faut aviser les patients de ne pas consommer d'alcool, étant donné ses effets sur le système nerveux central (SNC) et le risque d'aggravation Clinique des troubles psychiatriques ainsi que d'interactions indésirables avec la venlafaxine, ce qui inclut des effets dépresseurs sur le SNC.

Des cas mortels de surdosage par la venlafaxine seule ont été signalés à des doses aussi faibles qu'environ 1 gramme.

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.

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 **SPC-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'hémoperfusion 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.

Pour traiter une surdose présumée, communiquer avec le centre antipoison de la région ou avec Santé Canada au numéro sans frais 1-844-POISON-X (1-844-764-7669).

6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Description

SPC-Desvenlafaxine (succinate de desvenlafaxine) se présente sous les formes pharmaceutiques suivantes :

- comprimés à libération prolongée de 50 mg (rose clair, comprimé carré en pyramide avec une "50" d'un côté)
- comprimés à libération prolongée de 100 mg (Marron, comprimé carré en pyramide revêtu de "100" d'un côté)

Tableau 1 – Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement

Voie d'administration	Forme pharmaceutique/teneur/ composition	Ingrédients non médicinaux
Orale	comprimés à libération prolongée 50 mg et 100 mg de desvenlafaxine sous forme de succinate de desvenlafaxine monohydrate	L'hypromellose, l'hydroxyéthylcellulose, l'éthylcellulose, la cellulose microcristalline, le stéarate de magnésium, le revêtement de film (qui consiste en alcool polyvinylique, dioxyde de titane, polyéthylèneglycol, talc, oxyde de fer rouge, oxyde de fer noir (50 mg seulement), oxyde de fer jaune (100 mg seulement)

SPC-Desvenlafaxine (succinate de desvenlafaxine) est offert en :

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

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS Généralités

Voir 3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES.

- Tendances suicidaires

Voir l'encadré de la section 9.1 Interactions médicament-médicament graves.

- Agents sérotoninergiques : IMAO; venlafaxine

Cancérogenèse et mutagenèse

Pour des données animales, *voir* 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE.

Appareil cardiovasculaire

Il est conseillé de faire preuve de prudence lorsqu'on administre **SPC-Desvenlafaxine** à des patients atteints de troubles cardiovasculaires, cérébrovasculaires ou du métabolisme des lipides (*voir* 8.2 Effets indésirables observes au cours des études cliniques). Des augmentations de la fréquence cardiaque et de la tension artérielle ont été observées chez des sujets utilisant desvenlafaxine comprimés à libération prolongée lors d'essais cliniques. Desvenlafaxine comprimés à libération prolongée 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 rapports de post-commercialisation ont fait état de hausses tensionnelles nécessitant un traitement immédiat, y compris des cas de crise hypertensive et d'hypertension maligne, chez des sujets prenant de la desvenlafaxine. Des augmentations de la tension artérielle ont été observées chez certains sujets lors d'essais cliniques, particulièrement aux doses élevées. La prudence est de mise dans les cas où une hausse de la tension artérielle risquerait d'aggraver une affection sous-jacente (*voir* 8.2 Effets indésirables observes au cours des études cliniques). Toute hypertension préexistante doit être maîtrisée avant de commencer un traitement par **SPC-Desvenlafaxine**. On doit vérifier régulièrement la tension artérielle des patients qui utilisent **SPC-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 **SPC-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 2 montre l'incidence d'hypertension soutenue.

Tableau 2 – Incidence (%) de patients présentant une hypertension soutenue dans l'ensemble des essais cliniques de courte durée à doses fixes

	----- **Desvenlafaxine comprimés à libération prolongée**----				
	Placebo	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.

Arrêt du traitement

L'apparition d'effets liés à l'arrêt des traitements antidépresseurs est un phénomène connu. Depuis la commercialisation d'IRSN et d'ISRS, dont la desvenlafaxine, 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. Pendant les études cliniques, la fréquence de ces symptômes a augmenté selon la durée du traitement.

Les symptômes liés à l'arrêt du traitement signalés après la commercialisation de **SPC-Desvenlafaxine** ont été 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 (*voir* 8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques, Symptômes liés à l'arrêt du traitement). En général, ces effets disparaissent spontanément, mais ils peuvent être graves, sévères et prolongés. Des cas de suicide ou de pensées suicidaires et d'agressivité ont été observes chez des patients lors de changements du schéma posologique de la desvenlafaxine, y compris après 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. Dans certains cas, l'arrêt du traitement peut s'échelonner sur plusieurs mois ou plus longtemps (*voir* 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique *et* 4.9 Arrêt du traitement).

Conduite de véhicules et utilisation de machines

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 **SPC-DESVENLAFAXINE**ne nuit pas à leur capacité d'effectuer de telles activités.

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 comparatifs avec 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 **SPC-DESVENLAFAXINE** ne change pas nettement de forme dans le tractus gastro- intestinal, **SPC-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 PRISTIQ ne conviennent qu'aux patients qui peuvent les avaler tout entiers (*voir* 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique).

Système sanguin et lymphatique

- **Saignements anormaux**

La prise d'un ISRS ou d'un IRSN, y compris **SPC-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 **SPC-DESVENLAFAXINE** et d'AINS, d'AAS ou d'autres médicaments ayant un effet sur la coagulation (*voir* 9.4 Interactions médicament-médicament, Médicaments ayant un effet sur la fonction plaquettaire). La prudence s'impose aussi chez les patients ayant des antécédents de trouble

hémorragique ou une affection les prédisposant aux hémorragies (p. ex. thrombopénie).

- **Pneumopathie interstitielle et éosinophilie pulmonaire**

De rares cas de pneumopathie interstitielle et d'éosinophilie pulmonaire associées au traitement par la venlafaxine (la molécule mère des comprimés à libération prolongée de la desvenlafaxine) ont été rapportés. La possibilité de ces effets indésirables doit être envisagée quand des patients traités par **SPC-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 **SPC-DESVENLAFAXINE** doit être considéré.

Système immunitaire

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

Surveillance et épreuves de laboratoire

- **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* 8 EFFETS INDÉSIRABLES, Modifications des signes vitaux).

- **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 comparatifs avec placebo, surtout aux fortes doses. Le dosage des lipides sériques est à envisager durant le traitement.

Appareil locomoteur

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 **SPC-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 **SPC-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.

Système nerveux

- **Crises convulsives**

Des cas de crises convulsives ont été signalés lors d'essais concernant **SPC-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**

L'intoxication à la sérotonine, également appelée « syndrome sérotoninergique », est une affection potentiellement mortelle qui a été signalée chez des patients traités par un ISRS ou un IRSN, y compris **SPC-Desvenlafaxine**, et plus particulièrement lorsque ces médicaments étaient associés à d'autres agents sérotoninergiques (*voir* 9.4 Interactions médicament- médicament, Agents sérotoninergiques).

L'intoxication à la sérotonine se caractérise par une excitation neuromusculaire, une stimulation du système nerveux autonome (p. ex. tachycardie et bouffées vasomotrices) et une altération de l'état mental (p. ex. anxiété, agitation et hypomanie). D'après les critères de Hunter, un diagnostic d'intoxication à la sérotonine est probable lorsque l'on observe, pendant la prise d'au moins un agent sérotoninergique, l'un des symptômes suivants :

- clonus spontané;
- clonus inductible ou clonus oculaire accompagné d'agitation et de diaphorèse;
- tremblements et hyperréflexie;
- hypertonie et température corporelle > 38 °C, accompagnées d'un clonus oculaire ou d'un clonus inductible.

De rares cas du syndrome malin des neuroleptiques ont également été signalés avec **SPC-Desvenlafaxine**, surtout lors de l'emploi concomitant de neuroleptiques/d'antipsychotiques. Ce syndrome se manifeste souvent par des symptômes identiques à ceux d'une intoxication à la sérotonine – dont hyperthermie, hypertonie, altération de l'état mental et instabilité du système nerveux autonome –, mais aussi par une rigidité musculaire dite « en tuyau de plomb » et une hyporéflexie.

L'emploi concomitant de **SPC-DESVENLAFAXINE** et d'un IMAO, y compris le linézolide et le chlorure de méthylthioninium (bleu de méthylène), est contre-indiqué (*voir* 2CONTRE-INDICATIONS). **SPC-Desvenlafaxine** doit être administré avec prudence aux patients traités par d'autres médicaments sérotoninergiques, par des neuroleptiques ou antipsychotiques, par des antagonistes

dopaminergiques ou par des précurseurs de la sérotonine (*voir* 9.4 Interactions médicament-médicament, Agents sérotoninergiques). Si le tableau clinique justifie l'administration de **SPC-Desvenlafaxine** avec un autre agent sérotoninergique, on recommande de surveiller étroitement le patient, en particulier en début de traitement et lors de l'augmentation des doses. Si l'on soupçonne une intoxication à la sérotonine, il faut songer à cesser l'agent sérotoninergique.

Fonction visuelle

- **Glaucome à angle fermé**

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

Fonctions mentale et psychique

- **ASSOCIATION POSSIBLE AVEC DES CHANGEMENTS COMPORTEMENTAUX ETÉMOTIONNELS, DONT L'AUTOMUTILATION**

  - **Enfants : données d'essais cliniques comparatifs avec placebo**

    Des analyses récentes des bases de données sur l'innocuité recueillies dans le cadre d'essais cliniques comparatifs avec 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 **SPC-DESVENLAFAXINE** n'est pas indiqué chez l'enfant (*voir* 1 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.

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.

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.

Il convient d'encourager les patients, leur famille 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. Le risque d'une tentative de suicide est à surveiller, surtout chez les patients déprimés.

- **Manie ou hypomanie**

Une manie ou une hypomanie est apparue chez une petite proportion de patients atteints de troubles de l'humeur qui prenaient des antidépresseurs, y compris le succinate de desvenlafaxine. Dans des essais cliniques, la manie ou l'hypomanie sont survenues chez environ 0,15 % (12/8 453) des patients traités par comprimés à libération prolongée 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, **SPC-Desvenlafaxine** devrait être utilisé avec prudence chez les patients présentant des antécédents personnels ou familiaux de manie ou d'hypomanie.

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

- **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, leur famille 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.

- **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.

Santé reproductive : risque pour les femmes et les hommes

- **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.

La pertinence de ces données sur l'humain est inconnue (*voir* 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE).

- **Fonction sexuelle**

Dysfonctionnement sexuel : Les IRSN peuvent occasionner des symptômes de troubles sexuels. Il faut informer les patients qu'on a signalé des cas de dysfonctionnement sexuel prolongé dont les symptômes ont persisté malgré l'arrêt du traitement par un IRSN (*voir* 8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques, Effets indésirables de nature sexuelle survenus pendant le traitement).

7.1 Populations particulières

7.1.1 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 comprimés à libération prolongée 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.

Complications résultant d'une exposition à la fin du troisième trimestre

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* 9.4 Interactions médicament- médicament, Agents sérotoninergiques). Avant d'administrer **SPC-DESVENLAFAXINE** à une femme enceinte à son troisième trimestre de grossesse, le médecin devrait donc bien évaluer les risques et les avantages du traitement.

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

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

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

Travail et accouchement

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

7.1.2 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. **SPC-DESVENLAFAXINE** ne doit donc être utilisé pendant l'allaitement que si les bienfaits potentiels justifient les risques.

7.1.3 Enfants

Selon les données soumises à Santé Canada et examinées par l'organisme, l'efficacité et l'innocuité des comprimés à libération prolongée 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 comprimés à libération prolongée de desvenlafaxine n'a pas pu être démontrée lors de deux études comparatives avec placebo menées auprès de 587 sujets âgés de 7 à 17 ans atteints d'un TDM. En effet, aucune de ces deux études de courte durée n'a relevé de différence statistiquement ou cliniquement significative entre comprimés à libération prolongée de desvenlafaxine et le placebo (*voir* 10.3 Pharmacocinétique, Enfants).

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 (*voir* 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonctions mentale et psychique, Association possible avec des changements comportementaux et émotionnels, don't l'automutilation). L'innocuité à long terme de comprimés à libération prolongée 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* 8.2.1 Effets indésirables observes au cours des études cliniques – enfants).

7.1.4 Personnes âgées

Sur les 4158 sujets des essais cliniques ayant porté sur comprimés à libération prolongée 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 comprimés à libération prolongée de desvenlafaxine. De plus, au cours des études comparatives avec placebo de courte durée, l'incidence d'hypotension orthostatique-systoliqueétaitplusélevéechezlespatientsde≥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* 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique, Personnes âgées *et* 10.3 Pharmacocinétique, Personnes âgées). Une plus grande sensibilité de certaines personnes âgées ne peut pas être exclue.

Peu importe l'âge du patient, on recommande un suivi clinique rigoureux des idées suicidaires et des autres indices de comportements suicidaires possibles surtout au début du traitement ou à l'occasion d'un changement de dose ou de schéma posologique (*voir* 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonctions mentale et psychique, Association possible avec des changements comportementauxet émotionnels, dontl'automutilation).

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

L'innocuité de comprimés à libération prolongée de desvenlafaxine dans le traitement du trouble dépressif majeur a été évaluée auprès de 8 453 patients exposés à au moins une dose du médicament.

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

tension artérielle et, chez les hommes, le dysfonctionnement érectile.

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

Dans le cadre d'essais de précommercialisation de 8 semaines comparatifs avec placebo sur le trouble dépressif majeur, 12 % des 1 834 patients qui ont reçu comprimés à libération prolongée 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 comprimés à libération prolongée 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 comprimés à libération prolongée 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).

8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques

Étant donné que les études cliniques sont menées dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui y sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés dans la

pratique courante et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des études cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables provenant des études cliniques peuvent être utiles pour la détermination des effets indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux en contexte réel.

L'innocuité de comprimés à libération prolongée de desvenlafaxine a été évaluée chez 8 453 patients atteints de trouble dépressif majeur qui ont participé à des essais portant sur plusieurs doses, ce qui représente 2 807 années-patients d'exposition. Parmi ces 8 453 patients qui ont reçu au moins une dose de comprimés à libération prolongée de desvenlafaxine, 2 495 ont participé à des essais de 8 semaines comparatifs avec placebo dans lesquels la posologie variait de 50 à 400 mg/jour, 2 140 ont utilisé le médicament plus de 6 mois, et 521 l'ont utilisé pendant un an.

Effets indésirables survenus durant le traitement lors des essais de précommercialisation de courte durée

Le tableau 3 présente les effets indésirables, selon l'appareil ou le système atteint, qui sont survenus durant le traitement chez les sujets sous comprimés à libération prolongée de desvenlafaxine à une incidence ≥ 2 % et supérieure à celle observée avec le placebo (essais cliniques de précommercialisation comparatifs avec placebo de 8 semaines regroupés) lors d'essais comparatifs avec placebo de courte durée.

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

Tableau 3. Fréquence (%) des effets indésirables survenus durant le traitement (chez ≥ 2 % des sujets de n'importe quel groupe recevant des comprimés de Desvenlafaxine à libération prolongée et plus souvent qu'avec le placebo) lors des essais comparatifs avec placebo de courte durée sur le TDM

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

Troubles du métabolisme et de la nutrition					
Diminution de l'appétit	2	5	8	10	10
Augmentation de l'appétit	1	2	1	0	1
Troubles de l'appareil locomoteu et des tissus conjonct fs					
Spasmes musculaires	1	2	3	2	2
Tension musculaire	1	1	2	1	<1
Troubles du système nerveux	<1	<1	1	2	1
Étourdissements	5	13	10	15	16
Dysgeusia	1	1	1	1	2
Céphalées	23	20	22	29	25
Migraine	1	1	<1	1	2
Paresthésie	1	2	2	1	3
Sédation	1	2	4	3	4
Somnolence	4	4	9	12	12
Tremblements	2	2	3	9	9
Troubles mentaux					
Rêves anormaux	1	2	3	2	4
Agitation	1	0	1	1	3
Anorgasmie	0	<1	2	2	6
Anxiété	2	3	5	4	4
Insomnie au début de la nuit	1	2	2	0	2
Insomnie	6	9	12	14	15
Baisse de la libido	1	2	3	3	2
Insomnie au milieu de la nuit	1	1	1	3	3
Nervosité	1	<1	1	2	2
Anomalies de l'orgasme	<1	1	1	1	2
Troubles du sommeil	<1	1	<1	2	1
Troubles rénaux et urinaires					
Dysurie	<1	<1	0	3	2
Retard de la miction	0	<1	1	2	2
Troubles de l'appareil reproducteur et des seins					
Dysménorrhée	1	0	1	2	<1
Retard de l'éjaculation	<1	<1	2	3	3
Troubles de l'éjaculation	0	0	1	1	2
Dysfonction érectile	1	1	2	3	5
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux					
Bâillements	<1	1	1	4	3
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés					
Hyperhidrose	4	10	11	18	21
Sueurs nocturnes	1	2	1	1	1
Éruptions cutanées	<1	1	1	2	<1
Troubles vasculaires					
Bouffées de chaleur	<1	1	1	2	2
Hypertension	1	1	1	2	1

Effets indésirables de nature sexuelle survenus durant le traitement

Le tableau 4 montre l'incidence des effets indésirables de nature sexuelle survenus durant le traitement chez ≥ 1 % des patients atteints d'un trouble dépressif majeur de n'importe quel groupe recevant comprimés à libération prolongée de desvenlafaxine à doses fixes (essais cliniques de précommercialisation de 8 semaines, comparatifs avec placebo, sur l'administration de doses fixes ou de doses variables).

Tableau 4 – Fréquence (%) des effets indésirables de nature sexuelle survenus durant le traitement (≥ 1 % chez les hommes et les femmes de n'importe quel groupe recevant comprimés à libération prolongée de desvenlafaxine) lors des études comparatives avec placebo de courte durée sur le trouble dépressif majeur

	Comprimés de Desvenlafaxine à libération prolongée				
	Placebo (n = 239)	**50 mg** (n =	**100 mg** (n = 157)	**200 mg** (n = 131)	**400 mg** (n = 154)
Hommes seulement					
Anorgasmie	0	0	3	5	8
Baisse de la libido	1	4	5	6	3
Anomalie de l'orgasme	0	0	1	2	3
Retard d'éjaculation	< 1	1	5	7	6
Dysfonctionnement érectile	1	3	6	8	11
Trouble d'éjaculation	0	0	1	2	5
Absence d'éjaculation	0	1	0	2	2
Troubles sexuels	0	1	0	0	2
	Comprimés de Desvenlafaxine à libération prolongée				
	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 (ensemble des essais 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 lors des essais cliniques menés avant et après la commercialisation (ensemble des essais sur le trouble dépressif majeur). Ces effets ont été signalés chez les sujets qui ont reçu une dose quelconque (de 10 à 400 mg) des comprimés à libération prolongée 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 survenus durant le traitement sont classés par appareil, système ou organe et sont énumérés par ordre décroissant de fréquence selon les définitions suivantes :

Très fréquent : ≥ 10 % des sujets

Fréquent : ≥ 1 % et < 10 % des sujets

Peu fréquent : ≥ 0,1 % et < 1 % des sujets

Rare : ≥ 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 frequents,	Syncope, dyskinésie
Rares	Convulsions, dystonie
Troubles oculaires	
Fréquents	Vision trouble, mydriase
Troubles de l'oreille et du labyrinthe	
Fréquents	Vertiges, acouphène
Troubles cardiaques	
Fréquents	Palpitations, tachycardie
Troubles vasculaires	
Fréquents	Augmentation de la tension artérielle, bouffées vasomotrices
Peu fréquents	Hypotension orthostatique, froideur des extrémités
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	
Fréquent	Bâillements
Peu fréquent	Épistaxis
Troubles gastro-intestinaux	
Très fréquents	Nausées, sécheresse buccale
Fréquents	Constipation, diarrhée, vomissements

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés

Très fréquent	Hyperhidrose
Fréquent	Éruptions cutanées Peu fréquent Alopécie
Rares	Œdème 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

- **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* 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire).

- **Symptômes liés à l'arrêt du traitement**

Les effets indésirables associés à l'arrêt brusque du traitement ou à une diminution soudaine ou graduelle de la dose lors des essais cliniques de précommercialisation sur le trouble dépressif majeur qui sont survenus à une fréquence ≥ 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* 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique, Arrêt du traitement *et* 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités, Arrêt du traitement).

- **Hypotension orthostatique**

Sur les 4,158 sujets des essais cliniques de précommercialisation ayant porté sur comprimés à libération prolongée 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* 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique, Personnes âgées *et* 10.3 Pharmacocinétique, Personnes âgées).

- **Changements électrocardiographiques**

Lors d'essais cliniques de précommercialisation d'une durée maximale de 8 semaines sur le trouble dépressif majeur, on a procédé à des électrocardiographies chez 1 492 sujets qui recevaient comprimés à libération prolongée 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* 10 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 PRISTIQ sur l'intervalle QT (tableau 5).

Tableau 5 : Différence estimée du QTc (et intervalle de confiance à 90 %) entre le traitement et le placebo, par rapport aux valeurs initiales appariées dans le temps, 8 heures après la prise, d'après différentes formules de correction pour la fréquence cardiaque[a]

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

a. Moyenne (intervalle de confiance à 90 %).
b. Les doses de 200 et de 600 mg des comprimés de Desvenlafaxine à prolongée constituent respectivement 2 et 6 fois la dose maximale recommandée.

Anomalies dans les résultats hématologiques et biochimiques

- **Bilan lipidique**

On a observé une augmentation des concentrations sériques du cholestérol total, du cholestérol LDL et des triglycérides mesurées à jeun pendant des essais cliniques contrôlés. Dans certains cas, ces anomalies pouvaient avoir une pertinence clinique (*voir* 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système endocrinien et métabolisme, Élévation de la cholestérolémie *et* Surveillance et épreuves de laboratoire, Bilan lipidique).

Les pourcentages de sujets qui dépassaient le seuil préalablement établi pour les valeurs aberrantes sont présentés dans le tableau 6.

Tableau 6 : Proportion (%) de sujets ayant présenté des anomalies lipidiques d'une pertinence clinique possible dans l'ensemble des essais cliniques contrôlés par placebo, de courte durée

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

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

- **Protéinurie**

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

- **Modifications des signes vitaux**

Les tableaux 7 et 8 comportent un résumé des changements observés lors des essais de précommercialisation de courte durée, comparatifs avec placebo, sur l'utilisation decomprimés à libération prolongée de desvenlafaxine dans le traitement du trouble dépressif majeur.

Tableau 7 : Changements moyens observés lors de l'évaluation finale des signes vitaux dans l'ensemble des essais cliniques de courte durée à doses fixes contrôlés par placebo

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

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

Le tableau 8 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 8 : Incidence (%) de patients présentant une hypertension soutenue dans l'ensemble des essais cliniques de courte durée à doses fixes

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

8.2.1 Effets indésirables observés au cours des études cliniques – enfants

L'innocuité et l'efficacité des comprimés à libération prolongée de desvenlafaxine n'ont pas été établies chez les moins de 18 ans; le médicament n'est donc pas indiqué dans cette population (*voir* 7.1.3 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 **SPC-Desvenlafaxine**. D'autres effets indésirables d'intérêt (dont des variations des paramètres de laboratoire et des signes vitaux) sont résumés plus bas (tableau 9).

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

Groupe d'âge	**Comprimés de desvenlafaxine à libération prolongée**		**Placebo**	
	Fréquence	n/N	Fréquence	n/N
Tous (de 7 à 11 ans et de 12 à 17 ans)				
Perte de poids[1] (≥3.5% du poids initial)	17%	60/356*	7%	16/231*
Douleur abdominale haute[2]	10%	34/358	7%	16/232
De 7 à 11 ans				
Diarrhée[2]	7%	8/116	1%	1/78
Triglycérides[1] (hausse > 2,258 mmol/L)	19%	19/102*	7%	5/72*
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 comprimés à libération prolongée de desvenlafaxine ont été évalués au cours d'études de prolongation ouvertes de 6 mois chez des patients de 7 à 17 ans atteints d'un TDM. Dans l'ensemble de la population exposée aux comprimés de desvenlafaxine à libération prolongée, la fréquence d'une perte de poids ≥ 3,5 % s'est chiffrée à 23 % (156/684). Dans environ 22 % (35/156) de ces cas, la perte de poids persistait à la fin de l'étude.

L'innocuité à long terme de **SPC-DESVENLAFAXINE** – notamment en ce qui a trait aux effets sur la croissance, la maturation et le développement comportemental – chez les patients de moins de 18 ans n'a pas été évaluée de façon formelle.

- **Tendances suicidaires**

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

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

L'innocuité et l'efficacité des comprimés à libération prolongée de desvenlafaxine n'ont pas été établies chez les moins de 18 ans; l'emploi du médicament est donc déconseillé dans cette population.

8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation

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

Troubles cardiaques – cardiomyopathie liée au stress (cardiomyopathie Takotsubo)

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

Troubles du système nerveux – syndrome sérotoninergique

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

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.1 Interactions médicamenteuses graves

Interactions médicamenteuses graves

- L'emploi concomitant de la sérotonine et d'autres agents sérotoninergiques peut entrainer une intoxication grave, potentiellement mortelle, à la sérotonine (*voir* 9.4 Interactions médicament-médicament, Agents sérotoninergiques).
    - Inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) : *Voir* 2CONTRE-INDICATIONS *et* 9.4 Interactions médicament-médicament, Agents sérotoninergiques.
    - **Emploi concomitant de SPC-DESVENLAFAXINE et de la VENLAFAXINE** : Comme la desvenlafaxine est le principal métabolite actif de la venlafaxine, l'administration concomitante de **SPC-DESVENLAFAXINE** avec un produit contenant de la venlafaxine occasionnera une exposition additive à la desvenlafaxine.

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

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.

9.3 Interactions médicament-comportement

- **Éthanol**

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

- **Altération des capacités cognitives et motrices**

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

9.4 Interactions médicament-médicament

Les interactions décrites dans la section ci-après sont fondées sur des études d'interactions médicamenteuses ou des rapports de cas, ou sur d'éventuelles interactions dont on s'attend qu'elles soient intenses et graves (c.-à-d. mettant en cause des associations contre- indiquées).

Tableau 10 – Interactions médicament-médicament établies ou possibles

Dénomination commune	Source des données	Effet	Commentaire clinique
Médicaments agissant sur le système nerveux central (SNC)	T	Effet toxique général potentielle- ment additif	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.

Dénomination commune	Source des données	Effet	Commentaire clinique
Médicaments ayant un effet sur la fonction plaquettaire • AINS • AAS autres anticoagulants	DC	Altération des effets anticoagulants, dont une tendance aux saignements plus élevée	Des études épidémiologiques de cohortes ou de 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 **SPC-Desvenlafaxine** est amorcé ou cessé, il faut suivre de près les patients sous warfarine (*voir* 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système sanguine et lymphatique, Saignements anormaux).

Dénomination commune	Source des données	Effet	Commentaire clinique
Agents sérotoninergiques • ISRS; • autres IRSN; • lithium; • amphétamines; • opioïdes (y compris méthadone, tramadol, buprénorphine, fentanyl et analogues, dextrométhorphane, tapentadol, mépéridine et pentazocine); • agents qui influent sur le métabolisme de la sérotonine, comme les IMAO (y compris le linézolide [un antibiotique] et le bleu de méthylène [un colorant chirurgical]); • précurseurs de la sérotonine comme les triptans (p. ex. almotriptan, sumatriptan, rizatriptan, naratriptan, zolmitriptan) et les suppléments de tryptophane; millepertuis.	**T**	De rares rapports de post- commercialisa-tion décrivent des patients qui ont présenté des symptômes évoquant ou confirmant un syndrome sérotoninergi- que après avoir pris un ISRS de même qu'un agoniste des récepteurs 5HT1 (triptan) ou du lithium.	Étant donné le mécanisme d'action connu de la desvenlafaxine et la possibilité d'un syndrome sérotoninergique, la prudence est de mise quand **SPC-Desvenlafaxine** est administré avec un autre médicament ou agent susceptible d'influer sur les systèmes de neurotransmission sérotoninergique. S'il est justifié d'un point de vue Clinique d'administrer d'autres médicaments exerçant une action sérotoninergique en concomitance avec **SPC-Desvenlafaxine**, il faut exercer une surveillance étroite des patients afin de déceler toute manifestation indésirable immediate ou à long terme (*voir* 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système nerveux, Réaction sévoquantle syndrome sérotoninergique ou le syndrome malin des neuroleptiques).

Dénomination commune	Source des données	Effet	Commentaire clinique
Inhibiteurs de la CYP3A4	EC	L'emploi concomitant des comprimés à libération prolongée de desvenlafaxine et d'un inhibiteur puissant de la CYP3A4 pourrait entraîner des concentrations plus fortes des comprimés à libération prolongée de desvenlafaxine.	La CYP3A4 intervient de façon marginale dans le métabolisme des comprimés à libération prolongée 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) des comprimés à libération prolongée de desvenlafaxine (une seule dose de 400 mg) d'environ 43 % et la Cmax, d'environ 8%.
Inhibiteurs d'autres isoenzymes du cytochrome P450	T	Aucun effet	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 harmacocinétiques de la desvenlafaxine.

Dénomination commune	Source des données	Effet	Commentaire clinique
Médicaments métabolisés par la CYP2D6	EC	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.	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 demeurée inchangée et celle de la morphine a diminué d'environ 8%.

Dénomination commune	Source des données	Effet	Commentaire clinique
Médicaments métabolisés par laCYP3A4	EC	L'utilisation concomitante de la desvenlafaxine et d'un médicament métabolisé par la CYP3A4 pourrait entraîner une diminution de l'exposition à ce médicament.	In vitro, la desvenlafaxine n'inhibe pas l'isoenzyme CYP3A4 et ne l'induit pas. Dans une étude clinique, quand la desvenlafaxine a été administrée (400 mg par jour) avec une seule dose de 4 mg de midazolam, un substrat de la CYP3A4, l'ASC et la 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 %.

Dénomination commune	Source des données	Effet	Commentaire clinique
Médicaments métabolisés à la fois par la CYP2D6 et la CYP3A4	EC	Aucun effet	Les études cliniques sur l'aripiprazole et le tamoxifène indiquent que la desvenlafaxine administrée à une dose représentant le double de la dose quotidienne recommandée (soit 100 mg par jour) n'exerce pas un effet cliniquement pertinent sur les médicaments dont la transformation dépend autant de l'isoenzyme CYP2D6 que de la CYP3A4. On a étudié l'administration d'une dose quotidienne de 100 mg de succinate de desvenlafaxine en association avec une seule dose de 5 mg d'aripiprazole, un substrat de la CYP2D6 et de la CYP3A4 dont la biotransformation donne le déhydro- aripiprazole, un métabolite actif. On a également étudié l'administration d'une dose unique de 40 mg de tamoxifène, qui se transforme en deux métabolites actifs (le 4-hydroxytamoxifène et l'endoxifène) par l'intermédiaire de la CYP2D6 et de la CYP3A4 chez des sujets prenant du succinate de desvenlafaxine à raison de 100 mg par jour.
Médicaments métabolisés par la CYP1A2, la CYP2A6, la CYP2C8, la CYP2C9 ou la CYP2C19	T	Aucun effet	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 medicaments qui sont métabolisés par ces isoenzymes.

Dénomination commune	Source des données	Effet	Commentaire clinique
Transport par la P-glycoprotéine	T	Aucun effet	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.

Légende – DC : description de cas; EC : étude clinique; T : en théorie

Possibilité que d'autres medicaments influencent le succinate de desvenlafaxine (*voir* 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE)

Voir aussi 10.3 Pharmacocinétique

- **Electroconvulsivothérapie**

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

9.5 Interactions médicament-aliment

Les aliments ne changent pas la biodisponibilité de la desvenlafaxine.

L'emploi concomitant de **SPC-DESVENLAFAXINE** et de suppléments de tryptophane accroît le risque d'intoxication à la sérotonine, puisque le tryptophane est un précurseur de la sérotonine (*voir* 9.4 Interactions médicament-médicament, Agents sérotoninergiques).

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

Millepertuis

Comme tel est le cas avec les ISRS, des interactions pharmacodynamiques peuvent se produire entre des comprimés à libération prolongée de desvenlafaxine et le millepertuis (*Hypericum perforatum*), une plante médicinale, et pourraient accroître les effets indésirables (*voir* 9.4 Interactions médicament-médicament, Agents sérotoninergiques).

9.7 Interactions médicament-épreuves de laboratoire

Des résultats faussement positifs aux dosages immunologiques de dépistage de la phencyclidine (PCP) et de l'amphétamine dans les urines ont été obtenus chez des patients traités par des comprimés à libération prolongée de desvennlafaxine, 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 **SPC-Desvenlafaxine**. Des épreuves de confirmation telles que le couplage chromatographie gazeuse-spectométrie de masse permettront de distinguer **SPC-DESVENLAFAXINE** du PCP et de l'amphétamine.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 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.

10.2 Pharmacodynamie

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 α1-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.

10.3 Pharmacocinétique

Absorption

PRISTIQ a une biodisponibilité absolue d'environ 80 % après administration orale. Les concentrations plasmatiques maximales (Cmax) sont observées à peu près 7,5 heures en moyenne après l'administration orale.

Lorsqu'on a administré comprimés à libération prolongée de desvennlafaxine 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 Cmax 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, **SPC-Desvenlafaxine** peut être pris avec ou sans repas.

Distribution

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.

Métabolisme

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.

Élimination

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 **SPC-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

- **Enfants**

SPC-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 comprimés à libération prolongée de desvenlafaxine et le placebo (*voir* 8.2.1 Effets indésirables observes au cours des études cliniques – enfants).

Étude de pharmacocinétique de phase II

Dans une étude ouverte de phase II menée durant 8 semaines afin d'évaluer l'innocuité, la tolérabilité et les propriétés pharmacocinétiques chez 59 enfants atteints d'un trouble dépressif majeur, comprimés à libération prolongée 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 ± écart type : 0,31 ± 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 PRISTIQ 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* 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonctions mentale et psychique, 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.

- **Sexe**

Lors d'un essai où l'on a administré jusqu'à 300 mg à des sujets en bonne santé, la Cmax 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.

- **Origine ethnique**

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 PRISTIQ. Il n'est donc pas nécessaire d'ajuster la posologie en raison de la race.

- **Insuffisance hépatique**

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

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

La t1/2 moyenne, qui était de 10 heures environ chez les sujets sains et les patients atteints d'insuffisance hépatique légère, a atteint respectivement 13 et 14 heures en présence d'insuffisance hépatique modérée et sévère. Il n'est pas nécessaire d'ajuster la posologie chez les patients atteints d'insuffisance hépatique.

- **Insuffisance rénale**

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

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

administrée aux patients après la dialyse.

Il est recommandé d'ajuster la posologie chez les patients atteints d'une insuffisance rénale importante (*voir* 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique, Insuffisance rénale sévère ou terminale).

11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT

Conserver entre 15 et 30 °C. Éliminer tout produit médicinal inutilisé conformément aux exigences locales.

12 PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT

Aucune.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

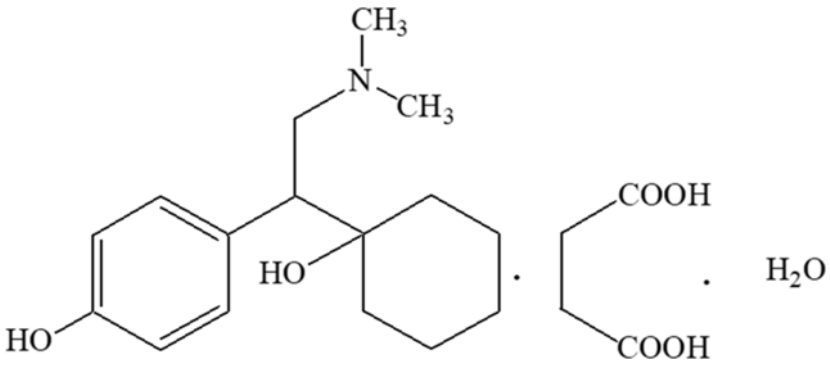
Substance pharmaceutique

Dénomination commune : succinate de desvenlafaxine

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

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

Formule développée :



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

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

14 ÉTUDES CLINIQUES

14.1 Plan et caractéristiques démographiques de l'étude

Outre ceux fournis ci-après, les renseignements sur le plan et les caractéristiques démographiques de l'étude sur laquelle repose l'approbation de l'indication originale ne sont pas disponibles.

L'efficacité de comprimés à libération prolongée de desvenlafaxine dans le traitement de la dépression a été démontrée par quatre essais de huit semaines, à répartition aléatoire et à double insu, comparatifs avec 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 **SPC-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 **SPC-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 **SPC-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.

14.2 Résultats de l'étude

Outre celles fournies ci-après, les données sur lesquelles repose l'approbation de l'indication originale ne sont pas disponibles.

- **Études comparatives avec placebo de courte durée sur le trouble dépressif majeur**

Ces études ont démontré l'efficacité de comprimés à libération prolongée 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 comprimés à libération prolongée 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 PRISTIQ n'indiquaient pas un effet plus marqué avec les deux doses les plus fortes (*voir* 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION). En revanche, les effets indésirables et les abandons avaient

tendance à être plus fréquents aux fortes doses (*voir* tableaux 2 à 6), même si aucun effet toxique sévère n'a été observé.

- **Études de longue durée sur le maintien de l'effet**

L'efficacité de comprimés à libération prolongée 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 comprimés à libération prolongée 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 26e 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 PRISTIQ**,** 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 26e semaine, le risque de rechute évalué selon la méthode de Kaplan-Meier était de 14 % dans le groupe PRISTIQ 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.

14.3 Études comparatives de biodisponibilité

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

TABLEAU RÉCAPITULATIF DES DONNÉES DE DISPONIBILITÉ BIO COMPARATIVE

Desvenlafaxine (1 x 50 mg) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV%)				
Paramètre	Tester[1]	Référence[2]	% Ratio des moyens géométriqu	Intervalle de confiance

AUC_T (ng·h/mL)	2487.07 2801.59	2424.23 2757.39	102.6	89.8 - 117.2
AUC_I (ng·h/mL)	2674.04 3030.05	2588.77 2934.82	103.3	90.8 - 117.5
C_{max} (ng/mL)	139.97 145.42	133.89 139.49	104.5	96.4 - 113.3
T_{max}[3] (h)	5.25 (1.00 –	5.00 (1.00-20.00)		
$T_{1/2}$[4] (h)	9.58 (36.1)	9.20 (18.8)		

[1]SPC-DESVENLAFAXINE (desvenlafaxine sous forme de succinate de desvenlafaxine) comprimés à libération prolongée 50 mg, Sun Pharma Canada Inc.

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

[3]Exprimé comme la médiane (portée) seulement

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

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

TABLEAU RÉCAPITULATIF DES DONNÉES DE DISPONIBILITÉ BIO COMPARATIVE

Desvenlafaxine (1 x 50 mg) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV%)				
Paramètre	Tester[1]	Référence[2]	% Ratio des moyens géométriques	Intervalle de confiance
AUC_T (ng·h/mL)	4117.76 4218.59 (22.3)	3853.25 4018.63 (24.0)	106.9	99.4 - 114.9
AUC_I (ng·h/mL)	4362.85 4487.58 (24.3)	4126.41 4325.70 (27.0)	105.7	98.4 - 113.6
C_{max} (ng/mL)	204.23 206.93 (16.6)	187.10 191.70 (19.0)	109.2	103.4 - 115.2
T_{max}[3] (h)	7.50 (3.00-16.00)	7.50 (2.00-16.00)		
T1/2[4] (h)	9.77 (23.6)	10.26 (29.7)		

[1]SPC-DESVENLAFAXINE (desvenlafaxine sous forme de succinate de desvenlafaxine) comprimés à libération prolongée 50 mg, Sun Pharma Canada Inc.

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

[3]Exprimé comme la médiane (portée) seulement

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

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

TABLEAU RÉCAPITULATIF DES DONNÉES DE DISPONIBILITÉ BIO COMPARATIVE

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

[1]SPC-DESVENLAFAXINE (desvenlafaxine sous forme de succinate de desvenlafaxine) comprimés à libération prolongée 100 mg, Sun Pharma Canada Inc.

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

[3]Exprimé comme la médiane (portée) seulement

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

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

TABLEAU RÉCAPITULATIF DES DONNÉES DE DISPONIBILITÉ BIO COMPARATIVE

Desvenlafaxine (1 x 100 mg) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV%)				
Parameter	Tester[1]	Référence[2]	% Ratio des moyens géométriques	Intervalle de confiance

AUC_T (ng·h/mL)	7934.87 8168.53 (22.4)	7957.22 8136.76 (21.7)	99.7	94.8 - 104.9
AUC_I (ng·h/mL)	8335.77 8614.80 (24.4)	8379.66 8592.84 (23.1)	99.5	94.5 - 104.8
C_{max} (ng/mL)	426.26 435.25 (20.6)	413.72 420.46 (19.0)	103.0	98.8 - 107.5
T_{max}[3] (h)	7.50 (4.00-12.00)	8.00 (4.00-16.00)		
T1/2[4] (h)	9.45 (17.6)	9.59 (17.2)		

[1]SPC-DESVENLAFAXINE (desvenlafaxine sous forme de succinate de desvenlafaxine) comprimés à libération prolongée 100 mg, Sun Pharma Canada Inc.

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

[3]Exprimé comme la médiane (portée) seulement

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

15 MICROBIOLOGIE

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit pharmaceutique.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicologie générale : 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 advantage 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 ≥ 1 800 mg/kg et de rats ayant reçu une seule dose ≥ 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.

Génotoxicité : 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.

Cancérogénicité : 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/m^2.

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/m^2.

Toxicologie pour la reproduction et le développement

Voir aussi Toxicité chez les jeunes animaux, ci-après.

- **Toxicologie de la reproduction**

Au cours d'une étude où des rates recevaient oralement de la desvenlafaxine pendant toute la gestation et la lactation jusqu'au sevrage, on a constaté une diminution du poids fœtal, une diminution du poids des ratons et une augmentation de la mortalité des ratons quand la desvenlafaxine était administrée à une dose 180 fois plus élevée que la dose de 100 mg/jour recommandée chez l'humain, en mg/kg, et 29 fois plus élevée en mg/m^2. 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.

- **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/m^2. 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/m^2. La pertinence clinique de ces observations est inconnue.

- **Tératogénicité**

Quand la desvenlafaxine a été administrée oralement à des rates et à des lapines gravides durant la période d'organogenèse, aucun signe de tératogenèse 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/m^2 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/m^2. 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/m^2.

Toxicité chez les jeunes animaux : Au cours d'une étude menée sur des ratons mâles et femelles, on a administré la desvenlafaxine (75, 225 et 675 mg/kg/jour) du 22e au 112e 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 ratons mâles et femelles, on a administré la

desvenlafaxine (75, 225 ou 675 mg/kg/jour) pendant 8 à 9 semaines, à partir du 22e jour suivant la naissance, puis les ratons 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.

17 MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN

1. Pristiq® comprimés à libération prolongée, 50 mg et 100 mg, Numéro de contrôle de la présentation 279179, Pfizer Canada ULC, Date de révision: 12 février 2024

Renseignements destinés aux patient·e·s

LISEZ CE DOCUMENT POUR UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

[Pr]SPC- DESVENLAFAXINE
Comprimés de desvenlafaxine à libération prolongée

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre **SPC-DESVENLAFAXINE** et chaque fois que votre ordonnance est renouvelée. Ce feuillet est un résumé et il ne contient donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de ce produit. Discutez avec votre professionnel de la santé de votre maladie et de votre traitement et demandez-lui si de nouveaux renseignements sur **SPC-DESVENLAFAXINE** sont disponibles.

Mises en garde et précautions importantes

Apparition ou aggravation de symptômes émotionnels ou comportementaux :

- Au début du traitement par **SPC-DESVENLAFAXINE** ou pendant la période d'ajustement de la dose, vous pourriez vous sentir encore plus mal au lieu de vous sentir mieux. Vous pourriez noter l'apparition ou l'aggravation de symptômes tels que l'agitation, l'hostilité, l'anxiété ou l'impulsivité.
- Durant votre traitement par **SPC-DESVENLAFAXINE**, il est important que vous communiquiez toujours à votre professionnel de la santé ce que vous ressentez. Il surveillera attentivement les signes d'apparition ou d'aggravation d'émotions ou de comportements pendant que vous prenez **SPC-DESVENLAFAXINE**.
- 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 aussi lui demander de vous avertir :
  - s'il remarque que votre dépression s'aggrave ou
  - s'il est inquiet au sujet de changements dans votre comportement.
- Informez **immédiatement** votre professionnel de la santé si votre dépression s'aggrave ou si votre comportement change. Ne cessez pas de prendre **SPC-DESVENLAFAXINE**; il faut lui laisser le temps d'agir.

Autodestruction ou suicide :

- Chez certaines personnes, les antidépresseurs, dont **SPC-DESVENLAFAXINE**, peuvent faire augmenter le risque d'avoir des idées et des comportements suicidaires.
- Si, à quelque moment que ce soit, vous songez à vous faire du mal ou à vous enlever la vie, communiquez avec votre professionnel de la santé ou rendez-vous à l'hôpital **sur-le-champ**. Dans un tel cas, une observation étroite par un professionnel de la santé est nécessaire.

Pourquoi utilise-t-on SPC-DESVENLAFAXINE**?**

SPC-DESVENLAFAXINE est utilisé chez l'adulte afin de soulager les symptômes :

- du trouble dépressif majeur (tristesse, changement d'appétit ou de poids, difficulté à se concentrer ou à dormir, fatigue, maux de tête, douleurs et malaises inexpliqués).

Comment SPC-DESVENLAFAXINE agit-il?

SPC-DESVENLAFAXINE appartient à une classe de médicaments appelés inhibiteurs du recaptage de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN). Il agirait en augmentant les concentrations de deux substances présentes naturellement dans le cerveau : la sérotonine et la noradrénaline. Il aide ainsi à soulager les symptômes du trouble dépressif majeur.

Quels sont les ingrédients de SPC-DESVENLAFAXINE?

Ingrédient médicinal : succinate de desvenlafaxine.

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

SPC-DESVENLAFAXINE se présente sous les formes pharmaceutiques suivantes :

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

N'utilisez pas SPC-DESVENLAFAXINE dans les cas suivants :

- Vous êtes allergique à la venlafaxine, au succinate de desvenlafaxine ou à tout autre ingrédient de **SPC-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 la phénelzine, la tranylcypromine, le moclobémide, la sélégiline, le linézolide et le bleu de méthylène. Après avoir cessé de prendre **SPC-DESVENLAFAXINE**, vous devrez attendre au moins 7 jours avant de prendre un IMAO.

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre SPC-DESVENLAFAXINE., afin d'aider à éviter les effets secondaires et assurer la bonne utilisation du médicament. Informez votre professionnel de la santé de tous vos problèmes et états de santé, notamment :

- Si vous avez ou avez déjà eu l'un des troubles suivants :
  - problèmes de reins
  - convulsions (intensification soudaine et incontrôlée de l'activité électrique dans le cerveau)
  - accident vasculaire cérébral (AVC)
  - problèmes cardiaques
  - agressivité
  - taux trop élevé de lipides (gras) dans votre sang

- faibles taux de sodium dans votre sang
- occlusion intestinale ou rétrécissement de l'estomac ou des intestins

- Si vous avez de la difficulté à avaler les comprimés entiers.
- Si vous ou un membre de votre famille souffrez de manie ou de trouble bipolaire.
- Si vous souffrez d'un trouble de la coagulation ou si on vous a déjà dit que vous aviez un nombre insuffisant de plaquettes.
- Si vous avez des problèmes de tension artérielle.
- Si vous prenez d'autres médicaments, y compris :
  - d'autres médicaments servant à traiter la dépression;
  - des médicaments utilisés pour traiter les troubles psychiatriques;
  - des opioïdes (y compris ceux qui sont utilisés pour traiter la douleur ou la dépendance aux drogues ou aux médicaments);
  - des médicaments contre l'anxiété;
  - des médicaments utilisés pour prévenir les caillots sanguins, comme l'acide acétylsalicylique (aspirine) et les médicaments qui éclaircissent le sang;
  - des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), utilisés pour atténuer la douleur et l'inflammation, comme l'ibuprofène, le naproxène, le diclofénac et le célécoxib;
  - des médicaments contre les migraines (comme les triptans);
  - du lithium pour traiter les épisodes maniaques d'un trouble bipolaire;
- Si vous prenez des produits naturels ou des plantes médicinales (p. ex. le millepertuis).
- Si vous avez eu une fracture récemment, si vous faites de l'ostéoporose ou avez des facteurs de risque d'ostéoporose.
- Si vous êtes enceinte, envisagez de l'être ou si vous allaitez votre enfant.

Autres mises en garde

Ne cessez PAS de prendre SPC-DESVENLAFAXINE sans d'abord consulter votre professionnel de la santé, car vous pourriez éprouver les effets secondaires indésirables suivants : irritabilité, agitation, agressivité, étourdissements, sentiments intenses de dépression, engourdissements, picotements, sensation de brûlure ou de fourmillements, anxiété, confusion, maux de tête, manque ou surplus d'énergie, bourdonnements d'oreilles, crises convulsives (intensification soudaine et incontrôlée de l'activité électrique dans le cerveau), modification de la vision et augmentation de la tension artérielle.

Activation d'une manie : Certains patients atteints de trouble bipolaire (aussi appelé « maniaco-dépression ») peuvent connaître une phase maniaque au début de leur traitement par **SPC-DESVENLAFAXINE**. Informez votre professionnel de la santé si vous éprouvez des symptômes de manie, comme une activité physique excessive, une hyperactivité du comportement et des pensées, un niveau d'énergie accru, de la difficulté à dormir, de la fuite des idées, des comportements imprudents, un sentiment de bonheur exagéré, de l'irritabilité ou le fait de parler plus ou plus vite qu'à l'habitude.

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

Intoxication à la sérotonine (syndrome sérotoninergique) : SPC-DESVENLAFAXINE peut provoquer une intoxication à la sérotonine. Cette affection rare mais potentiellement mortelle peut causer des changements marqués dans le fonctionnement de votre cerveau, de vos muscles et de votre appareil digestif. L'intoxication à la sérotonine est plus probable si vous prenez **SPC-DESVENLAFAXINE**. avec certains antidépresseurs ou antimigraineux. Les symptoms comprennent les suivants :

- fièvre, transpiration, frissons, diarrhée, nausées, vomissements;
- tremblements, tressautements, spasmes ou raideur au niveau des muscles, réflexes exagérés, perte de coordination;
- rythme cardiaque rapide, fluctuation de la tension artérielle;
- confusion, agitation, nervosité, hallucinations, changements d'humeur, perte de connaissance et coma.

Chutes et fractures : Si vous êtes âgé, si vous souffrez d'ostéoporose ou que vous avez d'autres facteurs de risque importants de fracture, la prise de **SPC-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.

Effets sur la fonction sexuelle : La prise de médicaments comme **SPC-DESVENLAFAXINE** peut occasionner des symptômes de troubles sexuels. Dans certains cas, ces symptômes ont persisté après l'arrêt du traitement par **SPC-DESVENLAFAXINE.** Si vous présentez des symptômes tels qu'une baisse du désir, de la performance et de la satisfaction sur le plan sexuel, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Grossesse : Si vous êtes enceinte, ne prenez **SPC-DESVENLAFAXINE** que si votre professionnel de la santé et vous avez discuté des risques et décidé que le médicament vous convenait. Si vous prenez **SPC-DESVENLAFAXINE** vers la fin de votre grossesse, vous pourriez être exposée à un risque accru de saignements vaginaux abondants peu de temps après l'accouchement. Si vous tombez enceinte pendant votre traitement par **SPC-DESVENLAFAXINE**, informez-en votre professionnel de la santé **sans délai**.

Effets sur le nouveau-né : Certains nouveau-nés dont la mère a pris **SPC-DESVENLAFAXINE** pendant la grossesse ont dû être hospitalisés et recevoir une aide respiratoire et une alimentation par sonde. Soyez prêt à obtenir des soins médicaux si vous observez ce qui suit chez votre bébé :

- problèmes d'alimentation ou difficultés respiratoires;
- rigidité musculaire ou manque de tonus musculaire (donnant l'allure d'une poupée de chiffon);
- crises convulsives (intensification soudaine et incontrôlée de l'activité électrique dans le

cerveau);
- tremblements;
- pleurs constants.

Allaitement : SPC-DESVENLAFAXINE peut passer dans le lait maternel et nuire au bébé qui est allaité. Si vous allaitez, ne prenez **SPC-DESVENLAFAXINE** que si votre professionnel de la santé et vous avez discuté des risques et décidé que le médicament vous convenait.

Conduite de véhicules et utilisation de machines : Évitez de conduire un véhicule ou d'utiliser des machines potentiellement dangereuses tant et aussi longtemps que vous ne savez pas dans quelle mesure **SPC-DESVENLAFAXINE** peut affecter vos capacités.

Suivi et examens : Votre professionnel de la santé pourrait vous faire passer certains tests, y compris des analyses sanguines, avant que vous commenciez le traitement par **SPC-DESVENLAFAXINE**. et de façon régulière pendant votre traitement. Ces analyses servent à surveiller:

- votre tension artérielle;
- les quantités de cholestérol et de triglycérides (autre type de lipides) dans votre sang.

Mentionnez à votre professionnel de la santé tous les médicaments et produits de santé que vous prenez, y compris : médicaments d'ordonnance et en vente libre, vitamines, minéraux, suppléments naturels et produits de médecine douce.

Interactions médicamenteuses pouvant avoir des conséquences graves

Ne prenez pas SPC-DESVENLAFAXINE. si vous :

prenez ou avez pris récemment (lors des 14 derniers jours) un IMAO comme la phénelzine, la tranylcypromine, le moclobémide, la sélégiline, le linézolide ou le bleu de méthylène. Après avoir cessé de prendre **SPC-DESVENLAFAXINE**, vous devrez attendre au moins 7 jours avant de prendre un IMAO.

Avant de prendre SPC-DESVENLAFAXINE, informez votre professionnel de la santé si vous prenez :

- un autre médicament contenant de la desvenlafaxine ou de la venlafaxine;
- un autre antidépresseur, comme d'autres IRSN, des inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine ou certains antidépresseurs tricycliques;
- des médicaments utilisés pour traiter les troubles psychiatriques (antipsychotiques);
- des amphétamines, utilisées pour traiter la narcolepsie (besoin irrépressible de
- dormir) et le trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité (TDAH);
- du lithium pour traiter les épisodes maniaques du trouble bipolaire;
- des opioïdes, médicaments utilisés pour traiter la douleur ou la dépendance aux médicaments ou aux drogues, comme la méthadone, le tramadol, la buprénorphine, le fentanyl, le tapentadol, la mépéridine et la pentazocine;
- du dextrométhorphane, utiliser pour calmer la toux;
- des triptans, médicaments utilisés contre la migraine;
- des suppléments de tryptophane;
- du millepertuis, une plante médicinale.

La prise de **SPC-DESVENLAFAXINE** avec ces médicaments peut entraîner de graves interactions (p. ex. une intoxication à la sérotonine). En cas de doute, consultez votre professionnel de la santé.

Les produits ci-dessous pourraient aussi interagir avec SPC-DESVENLAFAXINE:

- Les médicaments contre l'anxiété
- Les médicaments pour traiter une infection fongique (causée par un champignon), comme le kétoconazole
- Les benzodiazépines (utilisées pour traiter l'anxiété, les convulsions et l'insomnie), comme le midazolam
- Les médicaments qui modifient les taux d'électrolytes, comme les diurétiques (qui aident à éliminer l'eau)
- Les médicaments susceptibles d'influencer la coagulation du sang, comme la warfarine, l'acide acétylsalicylique (aspirine) et les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)
- Les suppléments nutritionnels ou à base de plantes
- L'alcool; il est recommandé d'éviter l'alcool pendant un traitement par **SPC-DESVENLAFAXINE**.

Comment SPC-DESVENLAFAXINE s'administre-t-il?

- Il est très important que vous preniez **SPC-DESVENLAFAXINE** en suivant à la lettre les instructions de votre professionnel de la santé.
- Ne modifiez pas votre dose sans d'abord consulter votre professionnel de la santé.
- Votre professionnel de la santé vous dira quand cesser de prendre **SPC-DESVENLAFAXINE**. Suivez toujours les instructions de votre professionnel de la santé sur la façon de réduire votre dose prudemment et sans danger, pour éviter les symptômes de sevrage.
- Continuez à prendre **SPC-DESVENLAFAXINE** même si vous n'avez pas l'impression que votre état s'améliore, car il faut parfois plusieurs semaines avant que le médicament commence à agir.
- Prenez **SPC-DESVENLAFAXINE**:
  - 1 fois par jour;
  - au même moment chaque jour;
  - avec ou sans aliments.
- Avalez les comprimés **SPC-DESVENLAFAXINE** entiers avec un verre d'eau. Ne pas les mâcher, les fractionner, ni les écraser.
- Le médicament est contenu dans une enveloppe non absorbable. Cette enveloppe est spécialement conçue pour libérer le médicament lentement, à vitesse constante, pour que l'organisme puisse l'absorber. L'enveloppe ne se dissout pas complètement une fois que le médicament a été libéré, et il se pourrait qu'elle se retrouve dans vos selles. C'est normal, et il n'y a pas lieu de s'inquiéter.

Dose habituelle :

La dose habituelle est de 50 mg une fois par jour. Votre professionnel de la santé 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 SPC-DESVENLAFAXINE, contactez immédiatement votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital, votre centre antipoison régional ou le numéro sans frais de Santé Canada, 1-844 POISON-X (1-844- 764-7669), même en l'absence de symptômes.

Dose omise :

Si vous avez oublié de prendre une dose, prenez-la dès que vous vous en rendez compte. S'il est presque l'heure de prendre la dose suivante, sautez la dose oubliée et prenez la dose suivante au moment prévu. Ne prenez pas deux doses en même temps.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à SPC-DESVENLAFAXINE?

Lorsque vous prenez **SPC-DESVENLAFAXINE**, vous pourriez présenter des effets secondaires qui ne sont pas mentionnés ci-dessous. Si c'est le cas, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Effets secondaires possibles :

- Nausées, vomissements, diarrhée, constipation, douleur ou gêne abdominale, ballonnements, sécheresse de la bouche
- Maux de tête, étourdissements, vertige (impression d'avoir la tête qui tourne)
- Frissons
- Manque d'énergie
- Grippe (fièvre, courbatures, toux), congestion nasale, saignements de nez
- Perte d'appétit, goût dérangé, modification du poids
- Sensation de brûlure ou fourmillement dans les mains, les bras, les jambes ou les pieds
- Sensation de froid au niveau des pieds et des mains
- Difficulté à s'endormir ou à rester endormi, somnolence
- Transpiration excessive, éruption cutanée, sensibilité à la lumière
- Rêves anormaux
- Bâillements
- Bouffées de chaleur
- Perte de cheveux

Effets secondaires graves et mesures à prendre à leur égard

Fréquence/effet secondaire/symptôme	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez d'utiliser le médicament et obtenez immédiatement de l'aide médicale
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
FRÉQUENT			
Hypertension (haute Pression sanguine) : maux de tête, battements de cœur plus forts et peut- être plus rapides, douleur à la poitrine, étourdissements, fatigue excessive et vision floue. L'augmentation de la tension artérielle peut parfois être assez grave pour nécessiter des soins médicaux d'urgence.		✓	

Fréquence/effet secondaire/symptôme	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez d'utiliser le médicament et obtenez immédiatement de l'aide médicale
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
Problèmes sexuels : anomalies de l'éjaculation ou impuissance chez l'homme, baisse du désir, de la performance et de la satisfaction sur le plan sexuel		✓	
Symptômes liés à l'arrêt du traitement ou à une réduction de la dose : perte d'appétit, perte de poids, anxiété, nervosité, agressivité, confusion, convulsions, troubles de la coordination, diarrhée, étourdissements, sécheresse de la bouche, fatigue, maux de tête, sautes d'humeur, nausées, cauchemars, sensation de fourmillements sur la peau, perturbation du sommeil, transpiration, bourdonnements d'oreilles, vomissements	✓		
Tachycardie (battements de cœur anormalement rapides): étourdissements, vertiges, essoufflement, battements de cœur rapides		✓	
PEU FRÉQUENT			
Hypotension (pression sanguine basse) : étourdissements, évanouissements, sensation de vertige, vision trouble, nausées, vomissements, fatigue (survenant quand vous passez d'une position couchée ou assise à debout)		✓	

Fréquence/effet secondaire/symptôme	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez d'utiliser le médicament et obtenez immédiatement de l'aide médicale
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
Infarctus du myocarde (crise cardiaque) : sensation douloureuse de pression ou de serrement entre les omoplates, dans la poitrine, la mâchoire, le bras gauche ou le haut de l'abdomen, essoufflement, étourdissements, fatigue, sensation de vertige, peau moite, transpiration, indigestion, anxiété, sensation de faiblesse et possibilité de battements cardiaques irréguliers			✓
Ischémie myocardique (interruption de l'apport de sang au cœur pouvant causer une crise cardiaque) : douleur, oppression ou inconfort apparaissant subitement dans la poitrine, faiblesse, anxiété, essoufflement, battements de cœur irréguliers, nausée, transpiration abondante soudaine			✓

Fréquence/effet secondaire/symptôme	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez d'utiliser le médicament et obtenez immédiatement de l'aide médicale
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
Réactions cutanées sévères : taches surélevées rouges ou violettes sur la peau (qui peuvent se transformer en cloques ou en croûtes au centre), possibilité d'enflure des lèvres, de démangeaisons ou de sensation de brûlure légères, apparition de rougeurs, de cloques et/ou de desquamation de la peau (peau qui pèle) pouvant aussi toucher l'intérieur des lèvres, des yeux, de la bouche, du nez ou des parties génitales, parfois avec fièvre, frissons, maux de tête, toux, courbatures ou enflure des ganglions			✓
Rétention urinaire (incapacité d'uriner ou de vider sa vessie, perte du contrôle de la vessie) : douleur		✓	
RARE			
Glaucome à angle fermé : vision floue, halo autour des sources lumineuses, douleur et rougeur aux yeux, nausées et vomissements, maux de tête intenses			✓
Hallucinations (le fait de voir ou d'entendre des choses ou des sons qui ne sont pas réels)		✓	

Fréquence/effet secondaire/symptôme	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez d'utiliser le médicament et obtenez immédiatement de l'aide médicale
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
Hyponatrémie (faible taux de sodium dans le sang) : manque d'énergie, confusion, secousses musculaires, douleur, raideur ou mauvaise coordination des muscles, convulsions, coma		✓	
Apparition ou aggravation de symptômes émotionnels ou comportementaux : agitation, impression de détachement de son propre corps, colère, agressivité, anxiété, pensées violentes		✓	
Manie : humeur élevée Ou irritable, réduction du besoin de dormir, fuite des idées		✓	
Pancréatite (inflammation du pancréas) : douleur dans le haut de l'abdomen, fièvre, battements cardiaques rapides, nausées, vomissements, abdomen sensible au toucher		✓	
Crises convulsives (intensification soudaine et incontrôlée de l'activité électrique dans le cerveau) : confusion, regard fixe, changement du comportement et des émotions, avec ou sans perte de conscience, secousses musculaires ou autres mouvements			✓

Fréquence/effet secondaire/symptôme	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez d'utiliser le médicament et obtenez immédiatement de l'aide médicale
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
Intoxication à la sérotonine (aussi appelée « syndrome sérotoninergique ») : altérations de l'état mental, p. ex. agitation, hallucinations, confusion ou autre; problèmes de coordination, spasmes musculaires incontrôlés			✓
ou secousses musculaires (réflexes hyperactifs); nervosité, tremblements, frissons, palpitations ou battements de cœur rapides, tension artérielle élevée ou faible, transpiration ou fièvre, nausées, vomissements ou diarrhée, rigidité musculaire, tremblements, perte du contrôle des muscles			
Mouvements incontrôlables du corps ou du visage		✓	
FRÉQUENCE INCONNUE			
Faible taux de plaquettes : bleus ou saignement inhabituel au niveau de la peau ou ailleurs			✓
Acathisie (trouble du mouvement) : se sentir nerveux en plus d'éprouver une détresse mentale et d'être incapable de rester assis ou tranquille		✓	

Fréquence/effet secondaire/symptôme	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez d'utiliser le médicament et obtenez immédiatement de l'aide médicale
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
Réaction allergique : difficulté à avaler ou à respirer, respiration sifflante, chute de la tension artérielle, nausées et vomissements, urticaire ou éruption cutanée, enflure du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge			✓
Saignement gastro-intestinal (saignement dans l'estomac ou les intestins) : selles noires ou goudronneuses, présence de sang dans les selles ou les vomissures			✓
Automutilation ou suicide : le fait de songer à vous faire du mal ou à vous enlever la vie, ou de le faire			✓
Syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique (SIADH) : urine concentrée (de couleur foncée), nausées ou vomissements, crampes musculaires, confusion et convulsions pouvant découler de la sécrétion anormale d'hormone antidiurétique (ADH)			✓

Fréquence/effet secondaire/symptôme	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez d'utiliser le médicament et obtenez immédiatement de l'aide médicale
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
Infection des voies urinaires (infection de l'appareil urinaire, dont les reins, les uretères, la vessie et l'urètre) : douleur ou sensation de brûlure au moment d'uriner, besoin d'uriner fréquent, sang dans les urines, douleur dans le bas du ventre, odeur forte des urines, urine trouble		✓	

Si vous présentez un symptôme ou un effet secondaire incommodant qui n'est pas mentionné ici ou qui s'aggrave au point de perturber vos activités quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer à Santé Canada les effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation des produits de santé de l'une des deux façons suivantes :

- en consultant la page Web sur la déclaration des effets secondaires (https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet- canada/declaration-effets-indesirables.html) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou

- en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous souhaitez obtenir des renseignements sur la prise en charge des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Conservation

- Conservez entre 15 et 30 °C.
- Gardez hors de la portée et de la vue des enfants.
- Ne prenez pas **SPC-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.

Pour en savoir plus sur SPC-DESVENLAFAXINE:

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.

- Consultez la monographie intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les Renseignements destinés aux patients. 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) ou peut être obtenu en composant le 1-866-840-1340.

Le présent feuillet a été rédigé par Sun Pharma Canada Inc.
Brampton, ON L6T 1C1

Dernière révision: 2 septembre 2026