

Desveneurax®

Neuraxpharm Switzerland AG

L'efficacité et la sécurité de Desveneurax comprimés à libération prolongée n'ont été que sommairement contrôlées par Swissmedic. L'autorisation de Desveneurax comprimés à libération prolongée repose sur celle de Desveneurax, qui contient le même principe actif, est autorisé en L'Autriche et dont l'information a été mise à jour en mai 2022.

Composition

Principes actifs

Desvenlafaxinum ut desvenlafaxini benzoas

Excipients

Noyau du comprimé

Hypromellose, Cellulosum microcristallinum, Talcum, Acidum stearicum, Magnesii stearas, Silica colloidalis anhydrica.

Pelliculage

Poly(alcohol vinylicus), Titanii dioxidum (E171), Macrogolum 3350, Talcum, Ferrum oxydatum rubrum (E172), Ferrum oxydatum flavum (E172) (Desveneurax 50 mg comprimés à libération prolongée uniquement), jaune orangé S (E110) (Desveneurax 100 mg comprimés à libération prolongée uniquement).

Forme pharmaceutique et quantité de principe actif par unité

Comprimés à libération prolongée à 50 ou 100 mg Desvenlafaxin (comme Desvenlafaxin Benzoat).

Desveneurax 50 mg comprimés à libération prolongée

Comprimé rose clair, rond, biconvexe.

Desveneurax 100 mg comprimés à libération prolongée

Comprimé rouge orangé, rond, biconvexe.

Indications/Possibilités d'emploi

Le traitement du trouble dépressif majeur chez les adultes.

Posologie/Mode d'emploi

Posologie

La dose recommandée de desvenlafaxine est de 50 mg une fois par jour; à prendre pendant ou en dehors des repas. La dose thérapeutique est comprise entre 50 et 200 mg une fois par jour. Une augmentation de la dose ne peut intervenir qu'après évaluation clinique et la dose ne doit en aucun cas dépasser 200 mg. En raison du risque d'effets indésirables dose-dépendants, la dose efficace la plus faible doit être maintenue. Si une augmentation de la dose est indiquée, celle-ci doit intervenir progressivement, par palier de 7 jours ou plus.

De manière générale, les épisodes aigus de dépression majeure nécessitent un traitement médicamenteux continu sur plusieurs mois, voire plus. La dose à laquelle répond le patient doit être maintenue. Le traitement doit être réévalué à intervalles réguliers pour vérifier s'il doit être poursuivi ou non.

Il est recommandé de toujours prendre les comprimés à libération prolongée de desvenlafaxine à peu près au même moment de la journée. Les comprimés doivent être avalés entiers avec une boisson; ils ne doivent pas être coupés, broyés, mâchés ou dissouts.

Patients présentant des troubles de la fonction hépatique

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant des troubles de la fonction hépatique (voir «Pharmacocinétique»).

Patients présentant des troubles de la fonction rénale

Chez les patients en insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine sur 24 heures [CrCl] <30 ml/min) ou terminale (IRT), la dose initiale recommandée est de 50 mg tous les deux jours.

Compte tenu de la variabilité interindividuelle de la clairance observée chez ces patients, il est recommandé d'ajuster la posologie au cas par cas. Une dose supplémentaire ne doit pas être administrée aux patients après une dialyse.

Patients âgés

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 desvenlafaxine au moment de déterminer la dose à administrer (voir «Patients présentant des troubles de la fonction rénale»). Toute augmentation de la dose doit être effectuée avec prudence pour limiter le risque d'hypotension orthostatique (voir «Effets indésirables» et «Pharmacocinétique»).

Enfants et adolescents

La sécurité et l'efficacité de la desvenlafaxine chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans ne sont pas établies (voir «Mises en garde et précautions»).

Arrêt du traitement par desvenlafaxine

Des symptômes de sevrage ont été rapportés lors de l'arrêt du traitement par desvenlafaxine et par d'autres IRSN et ISRS. Un arrêt brutal du traitement doit si possible être évité. Lors de l'arrêt du traitement par desvenlafaxine, la dose doit être progressivement diminuée sur une période d'au moins une à deux semaines pour réduire le risque de symptômes de sevrage (2 semaines ou plus chez les patients sous traitement depuis plus de 6 mois) (voir «Mises en garde et précautions» et «Effets indésirables»).

Si des symptômes de sevrage très handicapants surviennent après une diminution de la dose ou un arrêt du traitement, il faut envisager de revenir à la dose précédemment prescrite, avant de réduire la dose plus graduellement.

Passage d'un produit Antidépresseur à la desvenlafaxine

Des symptômes de sevrage ont été rapportés lors du passage d'un autre antidépresseur (y compris la venlafaxine) à la desvenlafaxine. Pour limiter des symptômes de sevrage, il peut être nécessaire de réduire progressivement la dose de l'antidépresseur utilisé jusque-là.

Utilisation concomitante de la desvenlafaxine et d'un IMAO réversibles comme le linézolide ou le bleu de méthylène

La desvenlafaxine ne doit pas être utilisée chez les patients qui reçoivent un traitement par un IMAO réversible comme le linézolide ou un traitement par bleu de méthylène injectable, en raison du risque accru de syndrome sérotoninergique (voir «Contre-indications»). Pour les patients dont l'état mental nécessite un traitement urgent, des interventions non pharmacologiques, comme l'hospitalisation, doivent être envisagées.

Il se peut qu'un patient traité par desvenlafaxine doive d'urgence recevoir un traitement par linézolide ou par bleu de méthylène injectable. Si pour un patient donné, il n'existe aucune alternative de traitement adaptée et qu'on estime que les bénéfices attendus d'un traitement par linézolide ou par bleu de méthylène injectable l'emportent sur le risque de syndrome sérotoninergique, le traitement par desvenlafaxine doit être interrompu immédiatement, puis le linézolide ou le bleu de méthylène injectable peut être administré. Le patient doit ensuite faire l'objet d'une surveillance visant à déceler tout symptôme de syndrome sérotoninergique durant 2 semaines ou jusqu'à 24 heures après la dernière dose de linézolide ou de bleu de méthylène, selon la première de ces éventualités (voir «Mises en garde et précautions»). Le traitement par desvenlafaxine peut être repris 24 heures après la dernière dose de linézolide ou de

bleu de méthylène.

Mode d'administration

Par voie orale.

Contre-indications

Hypersensibilité au principe actif, à la venlafaxine ou à l'un des excipients (voir «Composition»).

La desvenlafaxine ne doit pas être prise par des patients qui prennent un inhibiteur de la monoamine oxydase (IMAO). Au moins 14 jours devraient s'écouler entre l'arrêt d'un IMAO et le début d'un traitement par desvenlafaxine. En raison de la demi-vie de la desvenlafaxine, il faut attendre au moins 7 jours après l'arrêt de la desvenlafaxine avant d'instaurer un traitement par IMAO (voir «Interactions»). Compte tenu du risque accru de syndrome sérotoninergique, un traitement par desvenlafaxine est de plus contre-indiqué chez les patients traités par IMAO réversible ou par bleu de méthylène injectable (voir «Posologie/Mode d'emploi» et «Mises en garde et précautions»).

Mises en garde et précautions

Suicide/Pensées suicidaires ou détérioration clinique

La dépression est associée à un risque accru de pensées suicidaires, d'automutilation et de suicide (événements de type suicidaire). Ce risque persiste jusqu'à obtention d'un soulagement significatif des symptômes. Celui-ci pouvant ne pas survenir au cours des premières semaines de traitement, les patients doivent être surveillés étroitement jusqu'à obtention d'une amélioration. Jusqu'à présent, l'expérience clinique montre que le risque de suicide peut augmenter au début du traitement.

Les patients présentant des antécédents de comportement suicidaire ou ceux exprimant des pensées suicidaires significatives avant de débiter le traitement présentent un risque accru de pensées suicidaires ou de tentatives de suicide. Par conséquent, ils doivent faire l'objet d'une surveillance particulièrement étroite pendant le traitement. Une méta-analyse d'études cliniques contrôlées contre placebo portant sur l'utilisation d'antidépresseurs chez des adultes présentant des troubles psychiatriques a montré un risque accru de comportement suicidaire chez les patients de moins de 25 ans traités par antidépresseurs par rapport à ceux recevant un placebo.

Une surveillance étroite des patients, et en particulier de ceux à haut risque suicidaire, doit accompagner le traitement médicamenteux, notamment au début du traitement et après des ajustements posologiques. Les patients (et leurs soignants) doivent être avertis de la nécessité de surveiller toute détérioration clinique, toute apparition d'un comportement ou de pensées suicidaires et toute altération anormale du comportement, et de demander immédiatement un avis médical si de tels symptômes surviennent.

Les symptômes possibles sont les suivants: anxiété, agitation, attaques de panique, insomnie, irritabilité, hostilité, agressivité, impulsivité, acathésie (nervosité psychomotrice), hypomanie et manie, surtout au début du traitement ou à l'occasion d'un changement de dose ou de schéma posologique.

Les patients présentant un risque de tentative de suicide doivent recevoir le plus petit conditionnement du médicament disponible pour limiter le risque de surdosage.

Dysfonction sexuelle

Les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN) peuvent provoquer des symptômes de dysfonction sexuelle (voir «Effets indésirables»). Des cas de dysfonction sexuelle dont les symptômes ont persisté malgré l'arrêt du traitement par IRSN ont été rapportés.

Enfants et adolescents

La desvenlafaxine ne doit pas être utilisée chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans. Au cours des études cliniques, des comportements suicidaires (tentatives de suicide et pensées suicidaires) et hostiles (principalement agressivité, comportement d'opposition et colère) ont été plus fréquemment observés chez les enfants et adolescents traités par antidépresseurs par rapport à ceux traités par placebo. Si, en raison d'une nécessité clinique, la décision d'un traitement est néanmoins prise, le patient devra faire l'objet d'une surveillance attentive visant à détecter l'apparition de symptômes suicidaires. En outre, on ne dispose d'aucune donnée de sécurité au long cours chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans concernant la croissance, la maturation et le développement cognitif et comportemental.

Manie/hypomanie

Des cas de manie ont été décrits lors d'études cliniques réalisées avec la desvenlafaxine. Des symptômes de manie/hypomanie sont survenus chez une petite proportion de patients atteints d'un trouble de l'humeur qui prenaient des antidépresseurs, dont la desvenlafaxine. La desvenlafaxine doit être utilisée avec prudence chez les patients présentant des antécédents personnels ou familiaux de manie ou d'hypomanie.

Syndrome sérotoninergique ou réactions évoquant le syndrome malin des neuroleptiques (SMN)

Comme avec d'autres médicaments sérotoninergiques, un syndrome sérotoninergique ou des réactions évoquant le syndrome malin des neuroleptiques (SMN) affection potentiellement mortelle peuvent survenir lors du traitement par desvenlafaxine, en particulier en cas d'utilisation concomitante d'autres médicaments sérotoninergiques (y compris triptans, ISRS, autres IRSN, lithium, sibutramine, fentanyl et ses analogues, tramadol, dextrométhorphan, tapentadol, mépéridine, méthadone, pentazocine et millepertuis [*Hypericum perforatum*]), de médicaments affectant le métabolisme de la sérotonine (comme les IMAO, notamment le linézolid (antibiotique qui est un IMAO réversible et non sélectif) et le bleu de méthylène injectable) ou d'antipsychotiques ou d'autres antagonistes de la dopamine (voir «Posologie/Mode d'emploi», «Contre-indications» et «Interactions»). Les symptômes d'un syndrome sérotoninergique peuvent inclure des altérations de l'état mental (p.ex. agitation, hallucinations et coma), une instabilité du système nerveux autonome (p.ex. tachycardie, hypertension labile et hyperthermie), des altérations neuromusculaires (p.ex. hyperréflexie et incoordination) et/ou des symptômes gastro-intestinaux (p.ex. nausées, vomissements et diarrhée). Dans sa forme la plus grave, le syndrome sérotoninergique peut évoluer en SMN, dont les symptômes comprennent une hyperthermie, une raideur musculaire et une instabilité du système nerveux autonome accompagnée parfois de fluctuations rapides des signes vitaux et de changements de l'état mental (voir «Interactions»).

S'il est justifié d'associer simultanément la desvenlafaxine et d'autres principes actifs susceptibles d'influencer le système de neurotransmission sérotoninergique et/ou dopaminergique, le patient doit faire l'objet d'une surveillance très étroite, en particulier au début du traitement ou en cas d'augmentation de la dose.

L'utilisation concomitante de desvenlafaxine et de précurseurs de la sérotonine (comme les compléments alimentaires à base de tryptophane) est déconseillée.

Utilisation concomitante de médicaments contenant de la venlafaxine et/ou de la desvenlafaxine

La desvenlafaxine est le principal métabolite actif de la venlafaxine, un médicament utilisé dans le traitement des dépressions, du trouble anxieux généralisé, de l'anxiété sociale et du trouble panique. Les médicaments contenant de la desvenlafaxine ne doivent pas être utilisés avec des médicaments qui contiennent de la venlafaxine ou avec d'autres médicaments qui contiennent de la desvenlafaxine.

Glaucome à angle fermé

Comme des cas de mydriase ont été rapportés lors de la prise de desvenlafaxine, les patients avec une hypertension intraoculaire ou les patients présentant un risque de glaucome à angle fermé aigu doivent faire l'objet d'une surveillance attentive.

Tension artérielle

Dans les études cliniques, une élévation de la tension artérielle a été observée chez certains patients, notamment chez des patients qui recevaient des doses élevées. Une hypertension préexistante doit être sous contrôle avant d'instaurer le traitement par desvenlafaxine. La tension artérielle des patients qui reçoivent un traitement par desvenlafaxine doit être contrôlée régulièrement. Lors du traitement par desvenlafaxine, on a rapporté des cas de forte

élévation de la tension artérielle ayant nécessité un traitement immédiat. Une élévation persistante de la tension artérielle peut entraîner des effets indésirables.

Chez les patients dont la tension artérielle ne cesse d'augmenter pendant le traitement par desvenlafaxine, une diminution de la dose ou un arrêt du traitement doit être envisagé. Une prudence particulière est de mise chez les patients dont l'état de santé pourrait être altéré du fait d'une élévation de la tension artérielle (voir «Effets indésirables»).

Affections cardiovasculaires/cérébrovasculaires

La prudence est de mise lors de l'administration de desvenlafaxine à des patients présentant des affections cardiovasculaires ou cérébrovasculaires, ainsi qu'à des patients atteints de troubles du métabolisme des lipides (voir «Effets indésirables»). Dans les études cliniques avec la desvenlafaxine, une élévation dose-dépendante de la tension artérielle et de la fréquence cardiaque a été observée.

Aucune évaluation systématique n'a été réalisée concernant l'utilisation de la desvenlafaxine chez des patients avec un antécédent récent d'infarctus du myocarde, une cardiopathie instable, une hypertension non traitée ou une affection cérébrovasculaire. Les patients avec un antécédent récent d'infarctus du myocarde, une cardiopathie instable ou une hypertension non traitée étaient exclus de toutes les études cliniques.

Lipides sériques

Des élévations dose-dépendantes des taux de cholestérol total, de cholestérol LDL (lipoprotéines de basse densité) et de triglycérides mesurés à jeun ont été observées dans les études cliniques. Un dosage des lipides sériques est à envisager pendant le traitement par desvenlafaxine.

Crises convulsives

Des cas de crises convulsives ont été signalés lors d'études cliniques avec la desvenlafaxine. Aucune évaluation systématique n'a été réalisée concernant l'utilisation de la desvenlafaxine chez des patients présentant des crises convulsives. Les patients avec des antécédents de crises convulsives ont été exclus des études cliniques. La desvenlafaxine doit être prescrite avec prudence chez ces patients. Si des patients développent des crises convulsives, le traitement doit être stoppé.

Agressivité

Une agressivité peut survenir chez un faible nombre de patients recevant des antidépresseurs, dont la desvenlafaxine. Des cas ont été signalés au début du traitement, après un ajustement posologique et à l'arrêt du traitement. La desvenlafaxine, à l'image des autres antidépresseurs, doit être employée avec prudence chez les patients avec des antécédents d'agressivité.

Saignements anormaux

La prise d'inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) et d'inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN), y compris la desvenlafaxine, peut augmenter le risque de saignements. La prise concomitante d'acide acétylsalicylique, d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), de warfarine et d'autres anticoagulants peut accroître ce risque. Les saignements associés à l'utilisation d'ISRS ou d'IRSN comprennent ecchymoses, hématomes, épistaxis et pétéchies, et peuvent aller jusqu'à des saignements gastro-intestinaux engageant le pronostic vital. Il convient de mettre en garde les patients contre le risque de saignements lié à la prise concomitante de desvenlafaxine et d'AINS, d'acide acétylsalicylique ou d'autres médicaments qui affectent la coagulation et peuvent augmenter le risque de saignements.

Les IRSN peuvent augmenter le risque d'hémorragie du post-partum (voir «Grossesse, Allaitement» et «Effets indésirables»).

Acathésie/Agitation psychomotrice

L'utilisation d'inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine/d'inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (ISRS/IRSN) a été associée à la survenue d'une akathisie, qui est caractérisée par une agitation subjectivement anxieuse ou désagréable et par le besoin impérieux de bouger, souvent accompagné d'une incapacité à rester assis ou debout sans bouger. Ce phénomène survient le plus souvent au cours des premières semaines de traitement. Une augmentation de la dose peut être préjudiciable chez les patients développant ces symptômes.

Hyponatrémie

Des cas d'hyponatrémie et/ou de syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique (SIADH) ont été décrits durant le traitement par ISRS ou IRSN (y compris la desvenlafaxine). La desvenlafaxine doit être utilisée avec prudence chez les patients présentant un risque d'hyponatrémie, tels que les patients hypovolémiques ou déshydratés, y compris les patients âgés et les patients sous traitement diurétique.

Réactions de sevrage à l'arrêt du traitement par ISRS/IRSN

Des réactions de sevrage surviennent fréquemment à l'arrêt du traitement, en particulier lorsque le traitement est stoppé de manière abrupte (voir «Effets indésirables»).

Depuis la mise sur le marché des ISRS/IRSN, des effets indésirables ont été rapportés spontanément après l'arrêt du médicament, en particulier lorsque le traitement était stoppé de manière abrupte. Les symptômes les plus fréquents étaient les suivants: sautes d'humeur, irritabilité, agitation, sensation de vertige, troubles sensoriels (p.ex. paresthésie, y compris sensations de décharge électrique), anxiété, confusion, céphalées, léthargie, labilité émotionnelle, insomnie, hypomanie, acouphènes et crises convulsives. En général, ces symptômes étaient auto-limitants; des réactions de sevrage sévères ont cependant aussi été rapportées.

Sécheresse buccale

18% des patients traités par desvenlafaxine ont signalé une sécheresse buccale. Cela peut augmenter le risque de caries, les patients doivent donc être avisés de l'importance d'une bonne hygiène dentaire.

Mise en garde concernant les autres composants

Desveneurax 100 mg comprimés à libération prolongée contient du jaune orangé S (E110). Le jaune orangé S (E110) peut provoquer des réactions allergiques.

Interactions

Inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO)

La desvenlafaxine est contre-indiquée chez les patients sous IMAO. La desvenlafaxine est un inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline. La desvenlafaxine ne doit pas être associée à des inhibiteurs de la monoamine oxydase (y compris aux inhibiteurs réversibles de la monoamine oxydase, comme le linézolide ou le bleu de méthylène injectable). Le traitement par desvenlafaxine peut être instauré au plus tôt 14 jours après l'arrêt du traitement par IMAO. En raison de la demi-vie de la desvenlafaxine, il faut attendre au moins 7 jours après l'arrêt du traitement par desvenlafaxine avant d'instaurer un traitement par IMAO (voir «Contre-indications»).

Médicaments agissant sur le système nerveux central (SNC)

En dehors des cas cités dans le présent paragraphe, aucune évaluation détaillée n'a été effectuée concernant l'association de desvenlafaxine et d'autres médicaments agissant sur le SNC. Par conséquent, la prudence est de mise lors de l'administration de desvenlafaxine en association avec d'autres médicaments agissant sur le SNC.

Syndrome sérotoninergique

Comme avec d'autres médicaments sérotoninergiques, un syndrome sérotoninergique, affection potentiellement mortelle peut survenir lors du traitement par desvenlafaxine, en particulier en cas d'utilisation concomitante d'autres médicaments susceptibles d'influencer le système de neurotransmission sérotoninergique (y compris triptans, ISRS, autres IRSN, lithium, sibutramine, fentanyl et ses analogues, tramadol, dextrométhorphan, tapentadol, mépéridine, méthadone, pentazocine et millepertuis [*Hypericum perforatum*]), de médicaments affectant le métabolisme de la sérotonine (comme les IMAO, notamment le linézolide (antibiotique qui est un IMAO réversible et non sélectif) et le bleu de méthylène) ou de précurseurs de la sérotonine (comme

les compléments alimentaires à base de tryptophane) (voir «Posologie/Mode d'emploi», «Contre-indications» et «Mises en garde et précautions»).

Si le contexte clinique justifie un traitement associant la desvenlafaxine et un ISRS, un IRSN ou un antagoniste des récepteurs 5-hydroxytryptamine (triptan), le patient doit faire l'objet d'une surveillance très étroite, en particulier au début du traitement ou en cas d'augmentation des doses. L'utilisation concomitante de desvenlafaxine et de précurseurs de la sérotonine (comme les compléments alimentaires à base de tryptophane) est déconseillée (voir «Mises en garde et précautions»).

Éthanol

Une étude clinique a montré que la desvenlafaxine n'accentuait pas de manière significative la dégradation des fonctions mentales et motrices provoquée par l'éthanol. Comme pour tous les médicaments agissant sur le SNC, les patients doivent cependant être avisés d'éviter de consommer de l'alcool lors du traitement par Desveneurax.

Effet d'autres médicaments sur la desvenlafaxine

Inhibiteurs du CYP3A4

Le CYP3A4 intervient de façon marginale dans l'élimination de la desvenlafaxine. Lors d'une étude clinique, l'administration de kétoconazole (200 mg deux fois par jour) a augmenté l'aire sous la courbe (ASC) de la concentration en fonction du temps de la desvenlafaxine (400 mg en dose unique) d'environ 43%, ce qui correspond à une interaction faible, et la C_{max} d'environ 8%. L'administration concomitante de desvenlafaxine et d'inhibiteurs puissants du CYP3A4 peut donner lieu à une augmentation des concentrations de desvenlafaxine. La prudence est donc de mise chez les patients recevant simultanément un inhibiteur du CYP3A4 et de la desvenlafaxine.

Inhibiteurs d'autres enzymes CYP

D'après des données issues d'études *in vitro*, les médicaments inhibiteurs des isoenzymes CYP1A1, 1A2, 2A6, 2D6, 2C8, 2C9, 2C19 et 2E1 ne devraient pas avoir d'effet significatif sur la pharmacocinétique de la desvenlafaxine.

Effets de la desvenlafaxine sur d'autres médicaments

Médicaments métabolisés par le CYP2D6

Lors de l'administration d'une dose journalière de desvenlafaxine de 100 mg et d'une dose unique de désipramine de 50 mg, un substrat du CYP2D6, l'ASC de la désipramine a augmenté de 17%. Avec une dose de 400 mg, l'ASC de la désipramine a augmenté d'environ 90%. L'administration concomitante de desvenlafaxine et d'un médicament métabolisé par le CYP2D6 peut augmenter la concentration de ce médicament. Les études cliniques ont cependant montré qu'administrée à une dose journalière de 100 mg, la desvenlafaxine n'a aucun effet cliniquement significatif sur le métabolisme du CYP2D6.

Médicaments métabolisés par le CYP3A4

In vitro, la desvenlafaxine n'est ni un inhibiteur, ni un inducteur de l'isoenzyme CYP3A4.

Dans une étude clinique, l'administration d'une dose journalière de 400 mg de desvenlafaxine et d'une dose unique de 4 mg de midazolam, un substrat du CYP3A4, a donné lieu à une diminution d'environ 31% de l'ASC du midazolam. Dans une deuxième étude avec une dose journalière de 50 mg de desvenlafaxine et une dose unique de 4 mg de midazolam, l'ASC du midazolam a diminué d'environ 29% et la C_{max} d'environ 14%.

L'utilisation concomitante de desvenlafaxine et de médicaments qui constituent des substrats du CYP3A4 peut entraîner une baisse de l'exposition à ces médicaments.

Médicaments métabolisés par une association de CYP2D6 et de CYP3A4

Avec la desvenlafaxine (100 mg par jour), on a administré une dose unique de 40 mg de tamoxifène, qui est dans un premier temps métabolisée par le CYP2D6 et dans une faible mesure par le CYP3A4 en ses métabolites actifs, le 4-hydroxy-tamoxifène et l'endoxifène. Avec l'administration concomitante de desvenlafaxine, l'ASC du tamoxifène a augmenté de 3%. L'ASC du 4-hydroxy-tamoxifène a augmenté de 9% et celle de l'endoxifène a diminué de 12%.

Dans le cas de l'administration concomitante d'une dose journalière de 100 mg de desvenlafaxine et d'une dose unique de 5 mg d'ariprazole, un substrat du CYP2D6 et du CYP3A4, qui était métabolisé en son métabolite actif, le déhydro-ariprazole, l'ASC de l'ariprazole a augmenté de 6% et celle du déhydro-ariprazole de 3%.

Les études cliniques ont montré qu'une dose journalière de 100 mg de desvenlafaxine n'avait pas d'effet clinique significatif sur les médicaments métabolisés par une association des enzymes CYP2D6 et CYP3A4.

Influence sur les analyses 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 desvenlafaxine en raison du manque de spécificité des tests de dépistage. Des résultats faussement positifs peuvent être obtenus pendant plusieurs jours après l'arrêt du traitement par desvenlafaxine. Des tests de confirmation, par exemple par chromatographie gazeuse ou spectrométrie de masse, permettront de distinguer la desvenlafaxine de la PCP et de l'amphétamine.

Électroconvulsivothérapie

Il n'existe aucune donnée clinique établissant les risques et/ou les bénéfices de l'association d'une électroconvulsivothérapie et d'un traitement par desvenlafaxine.

Grossesse/Allaitement

Grossesse

On ne dispose à ce jour d'aucune donnée ou de données très limitées concernant l'emploi de la desvenlafaxine chez la femme enceinte. Les études expérimentales animales ont montré une toxicité pour la reproduction (voir la rubrique «Données précliniques»). La desvenlafaxine ne doit être utilisée chez la femme enceinte que si les bénéfices attendus l'emportent sur les risques possibles.

Les données issues d'études épidémiologiques suggèrent que l'utilisation d'ISRS au cours de la grossesse, en particulier en fin de grossesse, peut augmenter le risque d'hypertension artérielle pulmonaire primitive chez le nouveau-né (HTAPP, également appelée hypertension artérielle pulmonaire persistante). Bien qu'aucune étude n'ait exploré le lien entre l'HTAPP et le traitement par IRSN, ce risque potentiel ne peut être exclu avec la desvenlafaxine, étant donné le mécanisme d'action associé (inhibition de la recapture de la sérotonine).

En cas de prise de desvenlafaxine pendant la grossesse ou peu avant la naissance, le nouveau-né peut développer des symptômes de sevrage. Chez les nouveau-nés exposés à des ISRS ou des IRSN y compris venlafaxine au troisième trimestre, on a signalé des complications ayant nécessité une assistance respiratoire, une alimentation par sonde ou une hospitalisation prolongée. De telles complications peuvent survenir immédiatement après la naissance.

Des données issues d'études observationnelles mettent en évidence un risque accru (moins de 2 fois plus élevé) d'hémorragie du post-partum faisant suite à une exposition à des ISRS/IRSN dans le mois précédant l'accouchement (voir «Mises en garde et précautions» et «Effets indésirables»).

Allaitement

La desvenlafaxine est excrétée dans le lait maternel. En raison des possibles effets indésirables sévères pour les enfants allaités exposés à la desvenlafaxine, il est nécessaire de décider, soit d'interrompre l'allaitement, soit d'interrompre ou d'arrêter le traitement par Desveneurax, en prenant en compte les bénéfices de l'allaitement pour l'enfant au regard des bénéfices du traitement pour la mère.

Effet sur l'aptitude à la conduite et l'utilisation de machines

La desvenlafaxine peut avoir un effet sédatif et entraîner des vertiges. Les patients doivent donc être informés qu'ils doivent éviter les activités potentiellement dangereuses, comme la conduite de véhicules ou l'utilisation de machines, s'ils se sentent somnolents ou sont pris de vertiges.

Effets indésirables*Effets indésirables issus des études cliniques sur la dépression majeure*

La sécurité d'emploi de la desvenlafaxine a été évaluée dans le cadre d'études cliniques sur la dépression majeure incluant un total de 7785 patients qui recevaient des doses de desvenlafaxine à raison de 10 à 400 mg/jour. La sécurité d'emploi à long terme a été analysée chez plus de 2000 patients atteints de dépression majeure et traités par desvenlafaxine pendant au moins 6 mois et chez plus de 400 patients traités pendant 1 an.

Dans la plupart des cas, les effets indésirables survenaient le plus souvent au cours de la première semaine de traitement et étaient d'intensité légère à modérée. De manière générale, la fréquence des effets indésirables était dose-dépendante.

Le tableau ci-dessous récapitule les effets indésirables observés lors des études cliniques effectuées avant la mise sur le marché et portant sur l'utilisation de la desvenlafaxine dans la dépression majeure à des doses comprises entre 10 et 400 mg.

Les effets indésirables sont rangés par classe de système d'organes de la classification MedDRA et par fréquence selon la convention suivante:

Très fréquents ($\geq 1/10$), fréquents ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), occasionnels ($\geq 1/1000$ à $< 1/100$), rares ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1000$), très rares ($< 1/10\ 000$), Fréquence inconnue (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Dans chaque catégorie de fréquence, les effets indésirables sont rangés par degré de sévérité décroissant.

Classe de système d'organes	Effets indésirables†
Affections du système immunitaire	
<i>Occasionnels</i>	Hypersensibilité
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
<i>Fréquents</i>	Diminution de l'appétit
<i>Rares</i>	Hyponatrémie
Affections psychiatriques	
<i>Très fréquents</i>	Insomnie
<i>Fréquents</i>	Anxiété, nervosité, anorgasmie, baisse de la libido, rêves anormaux
<i>Occasionnels</i>	Dépersonnalisation, anomalies de l'orgasme, symptômes de sevrage
<i>Rares</i>	Hallucinations, hypomanie, manie,
Affections du système nerveux	
<i>Très fréquents</i>	Étourdissements, céphalées
<i>Fréquents</i>	Somnolence, tremblements, perturbation de l'attention, paresthésie, dysgueusie
<i>Occasionnels</i>	Syncope
<i>Rares</i>	Convulsions, dystonie
<i>Fréquence inconnue</i>	Syndrome sérotoninergique**
Affections oculaires	
<i>Fréquents</i>	Mydriase, vision floue
Affections de l'oreille et du labyrinthe	
<i>Fréquents</i>	Acouphène, vertiges
Affections cardiaques	
<i>Fréquents</i>	Tachycardie, palpitations
Affections vasculaires	
<i>Fréquents</i>	Bouffées de chaleur
<i>Occasionnels</i>	Froideur des extrémités, hypotension orthostatique
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
<i>Fréquents</i>	Bâillements
<i>Occasionnels</i>	Épistaxis
Affections gastrointestinales	
<i>Très fréquents</i>	Nausées, sécheresse buccale, constipation
<i>Fréquents</i>	Vomissements, diarrhée
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
<i>Très fréquents</i>	Hyperhidrose
<i>Fréquents</i>	Éruptions cutanées
<i>Occasionnels</i>	Alopécie

<i>Rares</i>	Angioœdème**, réaction de photosensibilité
<i>Fréquence inconnue</i>	Syndrome de Stevens-Johnson**
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif	
<i>Occasionnels</i>	Raideur musculosquelettique
Affections du rein et des voies urinaires	
<i>Occasionnels</i>	Protéinurie, Rétention urinaire, retard de la miction
Affections des organes de reproduction et du sein	
<i>Fréquents</i>	Dysfonction érectile*, Retard de l'éjaculation*, Troubles de l'éjaculation
<i>Occasionnels</i>	Absence d'éjaculation, dysfonctionnement sexuel*
<i>Fréquence inconnue</i>	Hémorragie du post-partum***
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
<i>Fréquents</i>	Fatigue, asthénie, frissons, énervement, irritabilité
Investigations	
<i>Fréquents</i>	Augmentation de la tension artérielle, gain de poids, perte de poids
<i>Occasionnels</i>	Modifications des valeurs biologiques du bilan hépatique, augmentation du taux de triglycérides dans le sang, augmentation du taux de prolactine dans le sang, augmentation de la cholestérolémie

‡ Les effets indésirables avec une fréquence <1% ont été calculés manuellement; les effets indésirables avec une fréquence ≥1% sont directement indiqués dans le tableau.

* La fréquence a été calculée pour les hommes uniquement.

** Effets indésirables observés après l'autorisation du principe actif.

*** Cet événement a été signalé pour la classe thérapeutique des ISRS/IRSN (voir «Mises en garde et précautions» et «Grossesse, Allaitement»).

Cardiopathies ischémiques

Lors des études cliniques, on a signalé des cas occasionnels de cardiopathies ischémiques, telles qu'une ischémie myocardique, un infarctus du myocarde et une occlusion coronaire, ayant nécessité une revascularisation. Ces patients présentaient de nombreux facteurs de risque cardiaque sous-jacents.

Pendant le traitement par desvenlafaxine, ces effets indésirables se sont produits chez un plus grand nombre de patients que dans le groupe placebo (voir «Mises en garde et précautions»).

Effets indésirables après l'arrêt du traitement

L'arrêt du traitement par ISRS/IRSN, y compris la desvenlafaxine, entraîne de fréquentes réactions de sevrage (en particulier en cas d'arrêt brutal du traitement). Lors d'études cliniques sur la dépression majeure, les effets indésirables suivants ont été rapportés avec une fréquence ≥2% dans le contexte d'un arrêt brutal du traitement, d'une diminution de la dose ou d'une réduction du traitement sont notamment les suivants: vertiges, syndrome de sevrage, nausées et céphalées. Des symptômes de sevrage ont de manière générale aussi été observés à des doses élevées et/ou en cas de traitement à long terme. Ces symptômes sont d'intensité légère à modérée et disparaissent spontanément résolutifs, bien qu'ils puissent être d'intensité sévère et/ou se prolonger chez certains patients. Par conséquent, lorsque le traitement par desvenlafaxine n'est plus nécessaire, il est conseillé de diminuer progressivement la dose (voir «Posologie/Mode d'emploi» et «Mises en garde et précautions»).

Effets indésirables ayant conduit à l'arrêt du traitement

Une analyse combinée d'études cliniques contrôlées par placebo menées sur la dépression majeure pendant une durée comprise entre 8 et 12 semaines a montré que 8% des 3335 patients qui recevaient de la desvenlafaxine (10 à 400 mg) avaient arrêté le traitement du fait d'effets indésirables, contre 4% des 1873 patients qui recevaient le placebo.

L'effet indésirable le plus fréquent ayant entraîné l'arrêt du traitement chez au moins 2% des patients traités par desvenlafaxine dans les études de courte durée (jusqu'à 12 semaines) était la nausée (2%), tandis que dans l'étude de longue durée (jusqu'à 11 mois), au moins 2% des patients ont arrêté le traitement pour d'autres raisons que les effets indésirables. Ce pourcentage était supérieur à celui enregistré chez les patients qui recevaient le placebo dans la phase en double aveugle.

À la dose de 50 mg, le taux d'arrêt du traitement en raison d'effets indésirables était comparable entre les patients sous desvenlafaxine (4%) et les patients sous placebo (4%). À des doses de desvenlafaxine de 100 mg et 200 mg, les taux d'arrêt du traitement en raison d'effets indésirables étaient de 8% et 15%, respectivement.

Patients âgés

Parmi les 7785 patients atteints de dépression majeure traités par desvenlafaxine lors des études cliniques, 5% étaient âgés de 65 ans ou plus. De manière générale, aucune différence n'a été constatée entre ces patients et les patients plus jeunes en matière de sécurité d'emploi et d'efficacité. Dans les études de courte durée contrôlées par placebo, un nombre supérieur de cas d'hypotension orthostatique a toutefois été enregistré dans le groupe de patients âgés d'au moins 65 ans par rapport aux patients âgés de moins de 65 ans. Par ailleurs, que ce soit dans les études de courte durée ou de longue durée, toutes contrôlées contre placebo, on a observé une pression artérielle systolique plus élevée chez les patients âgés d'au moins 65 ans traités par desvenlafaxine par rapport aux patients de moins de 65 ans.

Effets indésirables rapportés avec d'autres IRSN

Même si les saignements gastro-intestinaux ne sont pas considérés comme un effet indésirable de la desvenlafaxine elle-même, ils constituent néanmoins un effet indésirable d'autre IRSN et peuvent également se produire en lien avec la desvenlafaxine.

Annonce d'effets secondaires présumés

L'annonce d'effets secondaires présumés après l'autorisation est d'une grande importance. Elle permet un suivi continu du rapport bénéfice-risque du médicament. Les professionnels de santé sont tenus de déclarer toute suspicion d'effet secondaire nouveau ou grave via le portail d'annonce en ligne ELVIS (Electronic Vigilance System). Vous trouverez des informations à ce sujet sur www.swissmedic.ch.

Surdosage

On dispose de données cliniques limitées sur le surdosage de desvenlafaxine chez l'être humain. Lors des études cliniques réalisées avant la mise sur le

marché, aucun cas de surdosage de desvenlafaxine avec une issue fatale n'a été rapporté. Pour minimiser le risque de surdosage, le conditionnement le plus petit doit être prescrit.

Parmi les patients inclus dans les études cliniques sur la dépression majeure, 4 adultes ont pris des doses de plus de 800 mg de desvenlafaxine (4000 mg [desvenlafaxine seule], 900, 1800 et 5200 mg [en association d'autres médicaments]); tous les patients se sont rétablis. Par ailleurs, le fils de 11 mois d'un(e) patient(e) a été pris en charge après avoir ingéré accidentellement 600 mg de desvenlafaxine; il s'est lui aussi rétabli.

La prise en charge d'un surdosage de desvenlafaxine repose sur les mesures générales mises en œuvre lors d'un surdosage d'ISRS/IRSN. Une oxygénation et une ventilation suffisantes doivent être garanties. La fréquence cardiaque et les signes vitaux sont à surveiller. Des mesures symptomatiques et d'accompagnement général sont également recommandées. Le cas échéant, un lavage gastrique avec sonde orogastrique de gros diamètre et une protection appropriée des voies aériennes doivent être mis en place si cela peut se faire immédiatement après la prise ou même chez les patients symptomatiques. Du charbon actif doit également être administré. Aucun antidote spécifique de la desvenlafaxine n'est connu. L'induction de vomissements n'est pas recommandée. En raison du volume de distribution modéré du médicament, le bénéfice d'une diurèse forcée, d'une dialyse, d'une hémoperfusion et d'une exsanguinotransfusion est sujet à caution (voir «Pharmacocinétique»).

Lors de la prise en charge d'un surdosage, il faut systématiquement envisager la possibilité que le patient ait pris plusieurs médicaments différents. Le médecin doit décider s'il est nécessaire de s'adresser à un centre d'information toxicologique pour obtenir des informations supplémentaires sur la prise en charge du surdosage.

Propriétés/Effets

Code ATC

N06AX23

Mécanisme d'action/ Pharmacodynamique

Les études précliniques ont montré que la desvenlafaxine est un inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN). On présume que l'efficacité de la desvenlafaxine est associée à une augmentation de l'activité des neurotransmetteurs sérotonine et noradrénaline dans le système nerveux central.

In vitro, la desvenlafaxine ne montre aucune affinité significative pour de nombreux récepteurs, dont les récepteurs muscariniques cholinergiques, les récepteurs histaminiques H1 et les récepteurs α 1-adrénergiques. La même étude de profil obligatoire montre que la desvenlafaxine ne présente pas non plus d'affinité significative pour plusieurs canaux ioniques, dont les canaux calcique, chlorure, potassique et sodique, ni pour l'activité des inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO).

Efficacité clinique

Études sur la dépression majeure

L'efficacité de la desvenlafaxine dans le traitement de la dépression majeure a été évaluée chez des patients qui remplissaient les critères de diagnostic DSM-IV (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) d'une dépression majeure. De manière générale, l'efficacité de doses journalières comprises entre 50 et 400 mg a été mise en évidence dans quatre études de courte durée (8 semaines) randomisées, en double aveugle et contrôlées par placebo et dans deux études sur la prophylaxie de la récurrence chez des patients adultes non hospitalisés atteints de dépression majeure. Dans ces études, la desvenlafaxine a démontré une supériorité par rapport au placebo, mesurée par l'amélioration du score total sur l'échelle de dépression de Hamilton à 17 items (Hamilton Depression Rating Scale, HAM-D) et sur l'échelle d'amélioration de l'impression clinique globale (Clinical Global Impressions – Improvement, CGI-I). Comparativement au placebo, l'analyse globale de ces études a mis en évidence une différence moyenne dans la variation par rapport à la valeur de départ sur l'échelle HAM-D17 de 1,5 (0,9, 2,1), 2,2 (1,4, 2,9) et 2,4 (1,2, 3,6) points pour les doses journalières de 50 mg, 100 mg et 200 mg respectivement.

Le pourcentage de patients avec un score CGI-I de 1 (très forte amélioration) ou 2 (forte amélioration) se situait entre 55 et 61% pour la desvenlafaxine (dose journalière de 50 à 200 mg), tandis qu'elle était de 45% dans le groupe de patients traités par le placebo.

Parmi les 7785 patients inclus dans les études cliniques réalisées sur la desvenlafaxine avant sa mise sur le marché, 5% étaient âgés de 65 ans ou plus. De manière générale, aucune différence n'a été mise en évidence entre ces patients et les patients plus jeunes en matière d'efficacité.

Dans une étude de longue durée (prophylaxie de la récurrence), des patients adultes non hospitalisés qui remplissaient les critères de diagnostic DSM-IV d'une dépression majeure, qui avaient répondu à un traitement aigu en ouvert par 50 mg de desvenlafaxine par jour pendant 8 semaines et qui étaient stables lors des 12 semaines du traitement par desvenlafaxine, ont été randomisés en double aveugle soit pour continuer de recevoir la desvenlafaxine, soit pour passer au placebo, afin d'évaluer la récurrence des troubles pendant une durée allant jusqu'à 26 semaines.

Un score total ≤ 11 sur l'échelle HAM-D17 et ≤ 2 sur l'échelle CGI-I à l'évaluation du jour 56 était considéré comme une réponse au traitement; les patients dont le score total sur l'échelle HAM-D17 n'était jamais ≥ 16 à aucun des jours d'évaluation étaient considérés comme stables et répondant au traitement. Une récurrence pendant la phase en double aveugle de l'étude était définie comme suit: (1) score total ≥ 16 sur l'échelle HAM-D17 à un quelconque jour d'évaluation, (2) interruption du traitement en raison d'une réponse insuffisante, (3) hospitalisation pour dépression, (4) tentative de suicide ou (5) suicide. Chez les patients qui ont reçu la desvenlafaxine en continu, on a observé une absence de récurrence des troubles pendant une période significativement plus longue que chez les patients sous placebo. Selon la méthode de Kaplan-Meier, la probabilité de récurrence après 26 semaines était estimée à 14% dans le groupe desvenlafaxine, contre 30% dans le groupe placebo.

Dans une seconde étude de longue durée randomisée (prophylaxie de la récurrence), les patients qui avaient répondu à un traitement aigu par desvenlafaxine (200 à 400 mg une fois par jour) de 12 semaines dans le cadre d'une étude en ouvert, ont été randomisés soit pour continuer de recevoir la desvenlafaxine pendant encore 6 mois, soit le placebo. Un score total ≤ 11 sur l'échelle HAM-D17 à l'évaluation du jour 84 était considéré comme une réponse au traitement pendant la phase en ouvert. Une récurrence pendant la phase en double aveugle de l'étude était définie comme suit: (1) score total ≥ 16 sur l'échelle HAM-D17 à un quelconque jour d'évaluation, (2) score total ≥ 6 sur l'échelle CGI-I (par rapport au jour 84) à un quelconque jour d'évaluation ou (3) abandon de l'étude en raison d'une réponse insuffisante. Chez les patients ayant reçu la desvenlafaxine, la dépression majeure a récidivé significativement plus tard que chez les patients qui avaient reçu un placebo pendant la phase en double aveugle de l'étude ($p < 0,0001$). Pendant l'étude complémentaire en double aveugle de six mois, le taux de récurrence était de 24% dans le groupe desvenlafaxine, contre 42% dans le groupe placebo.

Deux études comparant la desvenlafaxine et la venlafaxine à libération prolongée au placebo ont été réalisées avec des doses variables de desvenlafaxine allant de 200 à 400 mg par jour. Dans l'une des deux études, ni la desvenlafaxine (200 à 400 mg/jour), ni la venlafaxine (75 à 150 mg/jour) n'ont montré de différence par rapport au placebo. Dans la seconde étude, de meilleurs résultats ont été obtenus avec la venlafaxine à libération prolongée (150 à 225 mg/jour) qu'avec le placebo, tandis qu'avec la desvenlafaxine (200 à 400 mg/jour), aucune différence par rapport au placebo n'a été constatée.

Une autre étude visait à comparer la desvenlafaxine (50 à 100 mg/jour) et la duloxétine (60 mg/jour) à un placebo. Dans une analyse non ajustée de comparaisons multiples, la desvenlafaxine à 100 mg/jour était supérieure au placebo, avec une efficacité comparable à la duloxétine. Dans cette étude, aucune différence n'a été mise en évidence entre la desvenlafaxine à 50 mg/jour et le placebo.

Pharmacocinétique

Absorption

La pharmacocinétique de la desvenlafaxine après administration d'une dose unique dans la plage de 50 à 600 mg était linéaire et proportionnelle à la dose. La demi-vie ($t_{1/2}$) terminale moyenne était de 11 heures environ. Après l'administration d'une dose journalière, l'état d'équilibre des concentrations plasmatiques était atteint après environ 4 à 5 jours. À l'état d'équilibre, l'accumulation est linéaire après des doses répétées de desvenlafaxine et peut être

déterminée sur la base du profil pharmacocinétique après des doses uniques.

La desvenlafaxine est bien absorbée et a une biodisponibilité orale absolue de 80% (coefficient de variation [CV] de 20%). La concentration plasmatique maximale (C_{max}) est atteinte 7,5 heures après une administration par voie orale. Après l'administration répétée de doses de 100 mg, on a enregistré une ASC et une concentration plasmatique maximale de 6747 ng h/ml (CV de 23%) et de 376 ng/ml (CV de 23%), respectivement.

La prise du médicament avec un repas n'a que peu d'influence sur son absorption. Lorsque le médicament a été pris avec des aliments ayant une teneur faible, moyenne et élevée en matière grasse, on a observé une augmentation de la C_{max} d'environ 16% après la consommation d'aliments à teneur élevée en matière grasse. L'ASC ne variait pas, quelle que soit la teneur en lipides des aliments. La liaison aux protéines plasmatiques de la desvenlafaxine est faible (30%) et ne dépend pas de la concentration du principe actif.

Distribution

Le volume de distribution de la desvenlafaxine à l'état d'équilibre est de 3,4 l/kg après une administration par voie intraveineuse, ce qui indique une distribution dans les compartiments non vasculaires.

Métabolisme

Environ 45% de la desvenlafaxine est excrétée sous forme inchangée dans les urines. La desvenlafaxine est principalement métabolisée par conjugaison avec le O-glucuronide, et dans une moindre mesure par métabolisme oxydatif.

Élimination

Environ 19% de la dose administrée est excrétée sous forme de métabolite glucuronide <5% sous forme de métabolite oxydatif (N,O-didéméthylvenlafaxine) dans les urines. Le CYP3A4 est l'isoenzyme du cytochrome P450 prédominant qui intervient dans le métabolisme oxydatif (N-déméthylation) de la desvenlafaxine. La voie métabolique du CYP2D6 n'est pas perturbée, de sorte que la pharmacocinétique de la desvenlafaxine après l'administration d'une dose de 100 mg était similaire chez des patients avec un phénotype CYP2D6 métaboliseur lent et rapide.

In vitro, la desvenlafaxine n'est pas un inhibiteur des isoenzymes CYP1A2, 2A6, 2C8, 2C9, 2C19 et 3A4, ni un inducteur de l'expression du CYP3A4 et d'autres isoenzymes. Les données *in vitro* ont montré que la desvenlafaxine n'est ni un substrat, ni un inhibiteur du transporteur glycoprotéine-P.

Cinétique pour certains groupes de patients

Patients âgés

Dans une étude menée sur des sujets sains qui recevaient une dose de 300 mg de desvenlafaxine maximum, on a observé une diminution âge-dépendante de la clairance de la desvenlafaxine, qui a entraîné une augmentation de la C_{max} de 32% et une hausse de l'ASC de 55% chez les sujets âgés de plus de 75 ans comparativement à ceux âgés de 18 à 45 ans. Dans le groupe des 65-75 ans, aucune variation de la C_{max} n'a été enregistrée; on a toutefois noté une augmentation de l'ASC d'environ 32% par rapport aux sujets âgés de 18 à 45 ans (voir «Posologie/Mode d'emploi»).

Enfants et adolescents

On ne dispose d'aucune donnée pharmacocinétique concernant les enfants et les adolescents.

Patients présentant des troubles de la fonction hépatique

La pharmacocinétique de la desvenlafaxine 100 mg a été étudiée chez des sujets atteints d'une insuffisance hépatique légère (Child-Pugh A, n = 8), modérée (Child-Pugh B, n = 8) et sévère (Child-Pugh C, n = 8), ainsi que chez des sujets sains (n = 12).

Par rapport aux sujets sains, l'ASC moyenne augmentait respectivement de 31% et 35% chez les patients en insuffisance hépatique modérée et sévère. Chez les patients en insuffisance hépatique légère, les valeurs moyennes d'ASC étaient comparables à celles des sujets sains (différence <5%).

Par rapport aux sujets sains, la clairance systémique (CL/F) chutait respectivement de 20% et 36% chez les patients en insuffisance hépatique modérée et sévère. Chez les patients en insuffisance hépatique légère, les valeurs de CL/F étaient comparables à celles des sujets sains (différence <5%).

La demi-vie (t_{1/2}) moyenne est passée de 10 heures environ chez les sujets sains et les patients en insuffisance hépatique légère, à 13 et 14 heures chez les patients en insuffisance hépatique modérée et sévère, respectivement.

Patients présentant des troubles de la fonction rénale

La pharmacocinétique de la desvenlafaxine 100 mg a été étudiée chez des patients en insuffisance rénale légère (n = 9), modérée (n = 8) et sévère (n = 7), chez des patients dialysés en insuffisance rénale terminale (IRT) (n = 9) et chez un groupe de contrôle sain avec un profil d'âge coïncidant (n = 8). L'élimination présentait une corrélation nette avec la clairance de la créatinine (CrCl). Par rapport au groupe de contrôle sain, la clairance totale était respectivement 29%, 39% et 51% plus faible chez les patients en insuffisance rénale légère, modérée et sévère (CrCl 24 h <30 ml/min), et 58% plus faible chez les patients en IRT. Cette clairance plus basse a entraîné chez les patients en insuffisance rénale légère (CrCl 24 h = 50-80 ml/min), modérée (CrCl 24 h = 30-50 ml/min) et sévère (CrCl 24 h <30 ml/min) une élévation de l'ASC de 42%, 56% et 108% respectivement; chez les patients en IRT, l'ASC a augmenté de 116%.

La demi-vie terminale moyenne était prolongée, passant de 11,1 heures chez les sujets du groupe de contrôle à 13,5, 15,5 et 17,6 heures chez les patients en insuffisance rénale légère, modérée et sévère, respectivement, et à 22,8 heures chez les patients en IRT.

La posologie doit être ajustée chez les patients en insuffisance rénale sévère (CrCl 24 h <30 ml/min) ou en IRT (voir «Posologie/Mode d'emploi»).

Moins de 5 % du principe actif ont été éliminés de l'organisme durant une hémodialyse normale de 4 heures. Par conséquent, les patients ne doivent pas recevoir de dose supplémentaire après une dialyse.

Changements à l'électrocardiogramme

En ce qui concerne les intervalles QT, QTc, PR et QRS, aucune différence cliniquement significative n'a été observée par rapport au groupe de contrôle qui recevait le placebo. Lors d'une étude spécifique portant sur l'intervalle Qtc, basée sur des critères déterminés de manière prospective, la desvenlafaxine n'a pas induit d'allongement de l'intervalle QT. En ce qui concerne l'intervalle QRS, aucune différence n'a été observée entre la desvenlafaxine et le placebo.

Données précliniques

Les données précliniques issues des études conventionnelles sur la pharmacologie de sécurité, la toxicité en cas d'administration répétée, la génotoxicité et la carcinogénicité n'ont pas révélé de risque particulier pour l'être humain.

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 est survenu à des doses orales équivalentes à environ 30 fois et 5 fois la dose journalière maximale recommandée chez l'être humain (200 mg).

Après l'administration orale de doses de desvenlafaxine entraînant une toxicité maternelle chez des rates et des lapines gravides pendant l'organogenèse, on a observé une diminution du poids foetal et une augmentation des décès des ratons et des lapereaux pendant les 4 premiers jours d'allaitement. La cause de ces décès à une exposition de 5 à 30 fois la dose journalière maximale pour l'être humain (200 mg) n'est pas connue.

Il n'y avait aucun indice de tératogénicité.

Remarques particulières

Stabilité

Ce médicament ne doit pas être utilisé au-delà de la date figurant après la mention «EXP» sur l'emballage.

Remarques particulières concernant le stockage

Ne pas conserver au-dessus de 30°C.

Conserver hors de portée des enfants.

Numéro d'autorisation

69469 (Swissmedic)

Titulaire de l'autorisation

Neuraxpharm Switzerland AG, Cham

Mise à jour de l'information

Médicament de comparaison étranger: mai 2022

Sans ajout d'informations pertinentes pour la sécurité par Swissmedic: juin 2024

Interne Versionsnummer 2.0

32001 / 05.08.2025

Produit Description	Firme Emballage le plus petit	Prix CHF	Cat. de remise Cat. de remboursement
DESVEURAX cpr ret 50 mg (ec 08/25) N06AX23 Dèsvénlafaxine	Neuraxpharm Switzerland AG blister 20 pce		B
DESVEURAX cpr ret 100 mg (ec 08/25) N06AX23 Dèsvénlafaxine	Neuraxpharm Switzerland AG blister 28 pce		B