

MONOGRAPHIE
AVEC RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

Pr **FETZIMA®**

capsules de lévomilnacipran (sous forme de chlorhydrate de lévomilnacipran) à libération prolongée

capsules à libération prolongée à 20 mg, à 40 mg, à 80 mg et à 120 mg, voie orale

Antidépresseur (code ATC : N06AX)

Allergan Inc.
85, boul. Enterprise, bureau 500
Markham (Ontario)
L6G 0B5

Date d'autorisation initiale :
8 mai 2015

Date de révision :
19 novembre 2021

Numéro de contrôle de la présentation : 253804

MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE

1 INDICATIONS	Novembre 2019
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique	Novembre 2019
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système sanguin et lymphatique, Saignements anormaux	Novembre 2021
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Toxicité sérotoninergique / syndrome sérotoninergique	Novembre 2021
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Santé reproductive : risque pour les femmes et les hommes	Novembre 2021
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1 Populations particulières, 7.1.1 Femmes enceintes	Novembre 2021

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.....	5
1 INDICATIONS.....	5
1.1 Enfants	5
1.2 Personnes âgées	5
2 CONTRE-INDICATIONS	5
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	6
4.1 Considérations posologiques.....	6
4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique	6
4.4 Administration	7
4.5 Dose omise	8
5 SURDOSAGE	8
6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	9
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....	9
7.1 Populations particulières.....	17
7.1.1 Femmes enceintes	17

7.1.2	Femmes qui allaitent	18
7.1.3	Enfants	18
7.1.4	Personnes âgées	18
8	EFFETS INDÉSIRABLES	18
8.1	Aperçu des effets indésirables	18
8.2	Effets indésirables observés au cours des études cliniques.....	19
8.3	Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques....	22
8.4	Résultats anormaux aux épreuves de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives	23
8.5	Effets indésirables observés après la commercialisation.....	24
9	INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	24
9.1	Interactions médicamenteuses graves.....	24
9.2	Aperçu des interactions médicamenteuses	24
9.3	Interactions médicament-comportement.....	24
9.4	Interactions médicament-médicament.....	24
9.5	Interactions médicament-aliment.....	27
9.6	Interactions médicament-plante médicinale	27
9.7	Interactions médicament-épreuves de laboratoire	27
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE	27
10.1	Mode d'action	27
10.2	Pharmacodynamie.....	28
10.3	Pharmacocinétique.....	30
11	CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT	31
12	PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT	31
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....		32
13	RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	32
14	ÉTUDES CLINIQUES	33
14.1	Études cliniques par indication.....	33
	Trouble dépressif majeur.....	33
15	MICROBIOLOGIE.....	36
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE	36

RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS 41

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

FETZIMA® (capsules de lévomilnacipran à libération prolongée) est indiqué pour le soulagement des symptômes de trouble dépressif majeur (TDM).

1.1 Enfants

FETZIMA n'est pas indiqué chez les patients de moins de 18 ans. Son innocuité et son efficacité n'ont pas été établies dans cette population de patients pédiatriques. Voir **RISQUE DE CHANGEMENTS DANS LE COMPORTEMENT ET LES ÉMOTIONS, Y COMPRIS LE RISQUE D'AUTO-AGRESSION**.

1.2 Personnes âgées

La prudence s'impose lorsqu'on traite des personnes âgées. Les études cliniques sur FETZIMA ne comptaient pas suffisamment de sujets âgés de plus de 65 ans pour établir s'ils répondent différemment au traitement que les sujets plus jeunes. Le choix des doses chez les patients âgés doit se faire avec précaution. Voir **7.1.4 Personnes âgées**.

2 CONTRE-INDICATIONS

- **Hypersensibilité** : FETZIMA est contre-indiqué chez les patients présentant une hypersensibilité au lévomilnacipran, au milnacipran, à l'un des ingrédients de la préparation, y compris les ingrédients non médicinaux, ou à l'un des composants du contenant. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, veuillez consulter la section **6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**.
- **Toxicité sérotoninergique et inhibiteurs de la monoamine-oxydase (IMAO)** : FETZIMA ne devrait pas être utilisé en concomitance avec des IMAO, dont le linézolide (un antibiotique) ou le bleu de méthylène (un colorant utilisé pour certaines chirurgies), ou dans les 2 semaines qui suivent la fin d'un traitement par des IMAO. Il faut attendre 2 semaines après la fin d'un traitement par FETZIMA avant de commencer un traitement par des IMAO. L'administration concomitante d'un IMAO et d'un inhibiteur sélectif du recaptage de la sérotonine (ISRS), d'un inhibiteur du recaptage de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN) ou d'autres médicaments sérotoninergiques peut causer des interactions médicamenteuses graves et parfois fatales. Les symptômes comprennent les suivants : tremblements, myoclonie, diaphorèse, nausées, vomissements, bouffées vasomotrices, étourdissements, hyperthermie avec tableau clinique évoquant le syndrome malin des neuroleptiques, convulsions, rigidité, instabilité neurovégétative avec possibilité de fluctuations rapides des signes vitaux, altération de l'état mental incluant une agitation extrême évoluant vers le délire et le coma. Voir **4.1 Considérations posologiques, Toxicité sérotoninergique / syndrome sérotoninergique**, et **9.4 Interactions médicament-médicament**.
- **Appareil cardiovasculaire** : FETZIMA ne doit pas être utilisé dans les cas suivants :
 - patients ayant subi un infarctus du myocarde ou une chirurgie cardiaque dans les 12 derniers mois;
 - patients présentant une insuffisance cardiaque congestive de classe III ou IV selon la classification de la New York Heart Association (NYHA);
 - patients souffrant d'une tachyarythmie non maîtrisée;
 - patients dont l'hypertension n'est pas maîtrisée;

- patients ayant des antécédents d'accident vasculaire cérébral (AVC).

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

- **Remplacement d'un inhibiteur de la monoamine-oxydase (IMAO) par FETZIMA ou vice versa**

Il doit s'écouler au moins 14 jours entre l'interruption d'un traitement par un IMAO pour un trouble psychiatrique et le début d'un traitement par FETZIMA. De même, il doit s'écouler au moins 14 jours entre l'interruption d'un traitement par FETZIMA et le début d'un traitement par un antidépresseur de type IMAO. Voir **2 CONTRE-INDICATIONS** et **9.4 Interactions médicament-médicament**.

- **Utilisation de FETZIMA avec d'autres médicaments qui inhibent la monoamine-oxydase, comme le linézolide ou le bleu de méthylène**

En raison du risque accru de toxicité sérotoninergique, il ne faut pas instaurer un traitement par FETZIMA chez un patient qui prend du linézolide ou qui reçoit du bleu de méthylène par voie intraveineuse. Dans le cas d'un trouble psychiatrique qui requiert un traitement urgent, il faut envisager d'autres interventions, comme une hospitalisation. Voir **2 CONTRE-INDICATIONS**, **9.4 Interactions médicament-médicament** et **Toxicité sérotoninergique / syndrome sérotoninergique**.

Dans certains cas, le patient prenant déjà FETZIMA peut avoir besoin de recevoir d'urgence du bleu de méthylène par voie intraveineuse ou du linézolide. Lorsque aucun produit ne peut remplacer adéquatement le bleu de méthylène administré par voie intraveineuse ou le linézolide et que, chez un patient donné, il est estimé que les bienfaits potentiels du linézolide ou du bleu de méthylène l'emportent sur les risques de syndrome sérotoninergique, il faut cesser le traitement par FETZIMA rapidement afin de pouvoir administrer le bleu de méthylène par voie intraveineuse ou le linézolide. Il importe alors de surveiller l'apparition de symptômes du syndrome sérotoninergiques chez le patient pendant 2 semaines ou jusqu'à 24 heures après la dernière dose de bleu de méthylène administré par voie intraveineuse ou de linézolide, selon la première éventualité. Le traitement par FETZIMA peut être repris 24 heures après la dernière dose de bleu de méthylène administré par voie intraveineuse ou de linézolide.

Le risque associé à l'administration de bleu de méthylène par une voie autre que la voie intraveineuse (p. ex., par voie orale [comprimés] ou par injection locale) ou par voie intraveineuse à des doses beaucoup plus faibles que 1 mg/kg en concomitance avec FETZIMA n'est pas connu. Le clinicien doit néanmoins savoir qu'il y a un risque de symptômes caractéristiques du syndrome sérotoninergique dans un tel cas. Voir **Toxicité sérotoninergique / syndrome sérotoninergique**.

4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

Traitement initial

Adultes : La dose recommandée de FETZIMA varie entre 40 mg et 120 mg, 1 fois par jour. Commencer le traitement par FETZIMA à raison de 20 mg 1 fois par jour pendant 2 jours, puis augmenter la dose à 40 mg 1 fois par jour.

Les études cliniques n'ont pas montré qu'une dose supérieure à 40 mg/jour offrait systématiquement des bienfaits supplémentaires. Si le médecin décide, sur la base de son jugement clinique, d'augmenter la dose au-delà de 40 mg/jour chez un patient donné, il peut le faire par paliers de 40 mg. La dose

maximale recommandée est de 120 mg/jour.

Traitement d'entretien, de stabilisation (« continuation ») ou de longue durée

Il est généralement admis que les épisodes aigus de trouble dépressif majeur nécessitent un traitement médicamenteux continu de plusieurs mois ou davantage. L'efficacité à long terme de FETZIMA sur une période allant jusqu'à 26 semaines après l'obtention d'une réponse pendant 20 semaines de traitement de courte durée en mode ouvert a été établie dans une étude comparative avec placebo.

Les médecins qui choisissent d'utiliser FETZIMA doivent réévaluer régulièrement les patients afin de déterminer s'il est nécessaire de poursuivre le traitement.

Posologie dans les populations particulières et en présence d'états pathologiques particuliers

Insuffisance hépatique : Aucun ajustement posologique n'est requis en cas d'insuffisance hépatique légère, modérée ou grave. Voir **0 Pharmacocinétique**.

Insuffisance rénale : D'après une analyse pharmacocinétique de population, aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients souffrant d'insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine de 60 à 89 mL/min). En présence d'insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine de 30 à 59 mL/min), la dose ne doit pas excéder 80 mg/jour. En présence d'une insuffisance rénale plus grave (clairance de la créatinine de 15 à 29 mL/min), la dose ne doit pas excéder 40 mg/jour. Voir **0 Pharmacocinétique**.

Personnes âgées (> 65 ans) : Aucun ajustement posologique n'est requis chez cette population en fonction de l'âge. Voir **0 Pharmacocinétique**.

Dans une étude clinique pharmacocinétique de doses multiples, l'exposition des sujets âgés (> 65 ans) au lévomilnacipran était légèrement plus élevée (augmentation de 24 % de la concentration maximale [C_{max}] et de 26 % de l'aire sous la courbe [ASC]) que celle des sujets plus jeunes (18 à 45 ans).

Étant donné que le lévomilnacipran est principalement excrété par le rein, il convient de prendre en considération la clairance rénale pour déterminer la dose de lévomilnacipran.

Enfants (< 18 ans) : FETZIMA n'est pas indiqué chez les patients de moins de 18 ans. L'innocuité et l'efficacité de FETZIMA n'ont pas été établies dans cette population de patients pédiatriques. Voir **RISQUE DE CHANGEMENTS DANS LE COMPORTEMENT ET LES ÉMOTIONS, Y COMPRIS LE RISQUE D'AUTO-AGRESSION**.

Sexe : Aucun ajustement posologique n'est requis en fonction du sexe du patient. Voir **0 Pharmacocinétique**.

Arrêt du traitement

Des symptômes liés à l'arrêt du traitement ont été rapportés après de l'interruption du traitement par des médicaments sérotoninergiques comme FETZIMA. Dans la mesure du possible, il est recommandé de diminuer graduellement la dose plutôt que de cesser brusquement le traitement. Il faut surveiller l'apparition de tels symptômes chez les patients qui cessent un traitement par FETZIMA. Si des symptômes intolérables se manifestent après une diminution de la dose ou l'arrêt du traitement, il faut envisager de retourner à la dernière dose prescrite pour ensuite diminuer la dose de façon plus graduelle encore. Voir **Symptômes liés à l'arrêt du traitement**.

4.4 Administration

La capsule de FETZIMA doit être avalée entière. Ne pas l'ouvrir ni la mâcher ou l'écraser. FETZIMA peut

être pris avec ou sans nourriture. Voir **9.5 Interactions médicament-aliment**.

4.5 Dose omise

Si le patient omet une dose, il doit prendre cette dose dès qu'il se rend compte de son omission. Toutefois, s'il est presque temps de prendre la prochaine dose, il doit sauter la dose omise et prendre la prochaine dose au moment prévu. Le patient ne doit pas prendre 2 doses de FETZIMA à la fois.

5 SURDOSAGE

Il y a peu de données cliniques sur le surdosage de FETZIMA chez l'humain. Dans les études cliniques, il y a eu des cas d'ingestion allant jusqu'à 360 mg par jour, mais aucun n'a causé la mort.

On ne connaît aucun antidote spécifique de FETZIMA. En cas de surdosage, recourir à des mesures de soutien, dont une surveillance médicale étroite. Le traitement devrait comprendre les mesures générales habituelles en cas de surdosage médicamenteux. Il faut envisager la possibilité de surdoses de plusieurs médicaments. Assurer la perméabilité des voies respiratoires, l'oxygénation et la ventilation. Surveiller le rythme cardiaque et les signes vitaux. Un traitement symptomatique de soutien est également recommandé. Un lavage gastrique par tube orogastrique de gros calibre peut être envisagé, mais avec protection appropriée des voies respiratoires, au besoin. Le volume de distribution élevé du lévomitnacipran permet de présumer qu'une dialyse ne peut être efficace pour réduire les concentrations plasmatiques du médicament.

Pour la prise en charge d'une surdose soupçonnée, veuillez communiquer avec le centre antipoison de votre région.

6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Tableau 1 – Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement

Voie d'administration	Forme pharmaceutique / teneur / composition	Ingrédients non médicinaux
orale	capsules à libération prolongée à 20 mg, à 40 mg, à 80 mg et à 120 mg	éthylcellulose, hypromellose, oxyde de fer noir, oxyde de fer jaune (capsules à 20 mg et à 40 mg), oxyde de fer rouge (capsules à 80 mg et à 120 mg), povidone, gomme laque, sphères de sucre, talc, dioxyde de titane, citrate de triéthyle

FETZIMA est offert en capsules à prise orale contenant 20 mg, 40 mg, 80 mg ou 120 mg de lévomilnacipran sous forme de chlorhydrate de lévomilnacipran.

Capsule à 20 mg : Chaque capsule est composée d'une coiffe jaune portant l'inscription « FL » à l'encre noire et d'un corps blanc portant l'inscription « 20 » à l'encre noire.

Capsule à 40 mg : Chaque capsule est composée d'une coiffe jaune portant l'inscription « FL » à l'encre noire et d'un corps jaune portant l'inscription « 40 » à l'encre noire.

Capsule à 80 mg : Chaque capsule est composée d'une coiffe rose portant l'inscription « FL » à l'encre noire et d'un corps blanc portant l'inscription « 80 » à l'encre noire.

Capsule à 120 mg : Chaque capsule est composée d'une coiffe rose portant l'inscription « FL » à l'encre noire et d'un corps rose portant l'inscription « 120 » à l'encre noire.

Conditionnement : FETZIMA est offert dans les conditionnements suivants :

Flacons contenant 30 capsules à 20 mg, à 40 mg, à 80 mg ou à 120 mg

Plaquettes alvéolées de départ contenant 7 capsules (2 capsules à 20 mg et 5 capsules à 40 mg)

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

RISQUE DE CHANGEMENTS DANS LE COMPORTEMENT ET LES ÉMOTIONS, Y COMPRIS LE RISQUE D'AUTO-AGRESSION

Enfants : données d'études cliniques comparatives avec placebo

- Selon de récentes analyses des bases de données d'études cliniques comparatives avec placebo portant sur l'innocuité des inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS) et d'autres antidépresseurs de nouvelle génération, l'emploi de ces médicaments par des patients de moins de 18 ans pourrait être associé à des changements dans le comportement et les émotions, y compris à un risque plus élevé d'idées et de comportements suicidaires, comparativement aux patients recevant un placebo.
- Le faible nombre de patients dans ces bases de données ainsi que la variabilité des taux enregistrés dans les groupes placebo ne permettent pas de tirer des conclusions fiables quant à l'innocuité relative de ces médicaments.

Adultes et enfants : données additionnelles

Des rapports d'études cliniques et des rapports postcommercialisation portant sur les ISRS et d'autres antidépresseurs de nouvelle génération ont fait état d'effets indésirables graves de type agitation accompagnés de comportements d'auto-agression ou d'agression d'autrui, tant chez les adultes que chez les enfants. Ces effets indésirables de type agitation sont les suivants : akathisie, agitation, désinhibition, labilité émotionnelle, hostilité, agressivité, dépersonnalisation. Dans certains cas, ces effets indésirables se sont manifestés plusieurs semaines après le début du traitement.

Quel que soit l'âge du patient, une surveillance clinique rigoureuse de la survenue d'idées suicidaires ou de signes de comportements suicidaires éventuels est recommandée, ce qui comprend la surveillance de l'apparition de changements de type agitation dans le comportement et les émotions.

Dans une méta-analyse publiée par la Food and Drug Administration (FDA) et portant sur des études cliniques comparatives avec placebo visant à évaluer des antidépresseurs chez des adultes de 18 à 24 ans atteints de troubles psychiatriques, le risque de comportement suicidaire s'est révélé plus élevé chez les sujets prenant un antidépresseur que chez les sujets ayant reçu le placebo.

Il est recommandé d'encourager les patients, les membres de leur famille et les aidants à surveiller l'apparition des signes suivants, surtout au début du traitement ou lors d'un ajustement de la dose ou du schéma posologique : anxiété, agitation, crises de panique, insomnie, irritabilité, hostilité, agressivité, impulsivité, akathisie (impatience psychomotrice), hypomanie, manie, autres changements inhabituels dans le comportement, aggravation de la dépression, idées suicidaires. Le risque de tentative de suicide doit être envisagé, surtout chez les patients déprimés.

Symptômes liés à l'arrêt du traitement

En raison du risque de symptômes liés à l'arrêt du traitement, les patients qui prennent FETZIMA NE doivent PAS cesser brusquement de prendre le médicament. Au moment où le médecin décide d'interrompre un traitement par un ISRS ou un autre antidépresseur de nouvelle génération, il est recommandé de diminuer graduellement la dose plutôt que cesser brusquement le traitement.

Arrêt du traitement par FETZIMA :

Des effets indésirables associés à l'arrêt d'un traitement par des antidépresseurs sérotoninergiques, en particulier lors d'un arrêt brusque, ont été rapportés, dont les suivants : humeur dysphorique, irritabilité, agitation, étourdissements, troubles sensoriels (p. ex., paresthésie, comme des sensations ressemblant à une décharge électrique), anxiété, confusion, maux de tête, léthargie, labilité émotionnelle, insomnie, hypomanie, acouphène et convulsions. En général, ces effets disparaissent spontanément. Des symptômes graves ont toutefois été signalés lors de l'arrêt d'un traitement.

Il convient de surveiller l'apparition de ces symptômes chez les patients qui arrêtent un traitement par FETZIMA. Dans la mesure du possible, la dose doit être réduite de façon graduelle. Voir **Arrêt du traitement**.

Généralités

Risque de fracture osseuse

Selon des études épidémiologiques, le risque de fracture osseuse augmenterait après l'exposition à certains antidépresseurs, y compris les ISRS et les IRSN. Il semble que ce risque soit plus élevé au début

du traitement, mais une augmentation significative du risque de fracture a aussi été observée plus tard durant le traitement. Par conséquent, il faut envisager le risque de fracture pendant un traitement par FETZIMA. Il faut prévenir les patients âgés et ceux prédisposés aux fractures des effets indésirables possibles qui augmentent le risque de chutes, comme les étourdissements et l'hypotension orthostatique, surtout au début du traitement, mais aussi peu de temps après l'arrêt du traitement. Des données préliminaires tirées d'études d'observation révèlent un lien entre les ISRS et les IRSN et la faible densité minérale osseuse chez les hommes et les femmes plus âgés. En attendant de disposer d'autres données, on ne peut pas exclure la possibilité qu'un traitement de longue durée par des ISRS ou des IRSN, y compris par FETZIMA, influe sur la densité minérale osseuse, ce qui pourrait devenir une préoccupation pour les patients atteints d'ostéoporose ou prédisposés aux fractures osseuses.

Appareil cardiovasculaire

L'inhibition du recaptage de la noradrénaline et de la sérotonine (5-HT) peut avoir des effets sur l'appareil cardiovasculaire. Les patients présentant une grave altération de la fonction cardiaque ou un risque avéré d'arythmie grave, une hypertension non maîtrisée ou une coronaropathie grave ou instable ont été exclus des études cliniques portant sur FETZIMA.

Hausse de la tension artérielle et hypertension

Dans des études de courte durée, comparative avec placebo, menées chez des patients souffrant de TDM, FETZIMA (40 à 120 mg) a été associé à des hausses moyennes de 3,0 mm Hg de la tension artérielle systolique (TAS) et de 3,2 mm Hg de la tension artérielle diastolique (TAD), après un traitement de 8 à 10 semaines. En comparaison, une baisse moyenne de 0,4 mm Hg de la TAS et aucun changement dans la TAD ont été observés chez les patients du groupe placebo. Chez environ 10 % des patients traités par FETZIMA et chez 7 % chez les patients du groupe placebo, la tension artérielle a nettement changé, les valeurs normales ou indicatives d'une préhypertension passant à des valeurs compatibles avec une hypertension de stade 1 ou 2.

Chez des sujets en bonne santé dont la tension artérielle a été mesurée plusieurs fois pendant un traitement par le lévomilnacipran à la dose de 120 mg à l'état d'équilibre, la différence moyenne des valeurs de TAS et de TAD comparées à celles du groupe placebo allait de 3,8 à 7,2 mm Hg et de 6,1 à 8,1 mm Hg, respectivement. Voir **10.2 Pharmacodynamie**.

Chez des patients ayant reçu un traitement par FETZIMA pendant 1 an en mode ouvert (doses de 40 à 120 mg/jour), la hausse moyenne de la TAS et de la TAD par rapport aux valeurs de départ a été, respectivement, de 3,9 mm Hg et de 3,3 mm Hg. Chez 104 patients sur 800 (13 %), les valeurs de tension artérielle normales ou indicatives d'une préhypertension au début du traitement sont passées à des valeurs compatibles avec une hypertension de stade 1 ou 2.

Hypertension chronique : Les cas d'hypertension chronique ont été plus fréquents chez les patients traités par FETZIMA (voir Tableau 2). Aucun lien avec la dose n'a été observé dans le cas des doses à l'étude, soit de 40 à 120 mg. En cas de hausse soutenue de la tension artérielle pendant le traitement par FETZIMA, l'interruption du traitement ou une autre intervention médicale appropriée devraient être envisagées.

Tableau 2 – Incidence de l’hypertension chronique dans toutes les études cliniques de courte durée

Critères	Placebo	FETZIMA (40 à 120 mg/jour)
Tension artérielle systolique ≥ 140 mm Hg et ≥ 15 mm Hg au-dessus des valeurs de départ pendant 3 visites consécutives	0,2 %	0,8 %
Tension artérielle diastolique ≥ 90 mm Hg et ≥ 10 mm Hg au-dessus des valeurs de départ pendant 3 visites consécutives	1,1 %	1,4 %

L’administration concomitante de FETZIMA et de médicaments qui augmentent la tension artérielle n’a pas été évaluée. Une telle association doit être utilisée avec prudence. Voir **9.4 Interactions médicament-médicament**.

La tension artérielle du patient doit être vérifiée avant le début du traitement, puis à intervalles réguliers pendant toute la durée du traitement par FETZIMA. Voir **7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**. Il faut traiter et stabiliser toute hypertension et toute autre maladie cardiovasculaire préexistantes avant d’instaurer un traitement par FETZIMA. Les antihypertenseurs agissant sur le système nerveux central (clonidine, méthildopa, etc.) n’ont pas été autorisés pendant les études cliniques; ils peuvent interagir avec FETZIMA. Voir **9.4 Interactions médicament-médicament**.

Augmentation de la fréquence cardiaque

Les IRSN, y compris FETZIMA, ont été associés à une augmentation de la fréquence cardiaque.

Dans des études cliniques comparatives avec placebo de courte durée menées chez des patients qui souffraient de TDM et chez qui des électrocardiogrammes (ECG) ont été effectués à intervalles réguliers à des moments choisis au hasard par rapport à l’administration de la dose lorsque la concentration du médicament était à l’état d’équilibre, le traitement par FETZIMA a été associé à une augmentation moyenne de la fréquence cardiaque de 7,2 battements par minute (bpm) avec les doses de 40 mg/jour et de 80 mg/jour et de 9,1 bpm avec la dose de 120 mg/jour, comparativement à une diminution moyenne de 0,3 bpm chez les patients ayant reçu le placebo. Chez les patients ayant reçu pendant 1 an un traitement par FETZIMA (doses de 40 à 120 mg/jour) en mode ouvert, la variation moyenne de la fréquence cardiaque était de 9,1 bpm par rapport aux valeurs de départ.

Dans une étude visant à évaluer les résultats d’ECG en série au cours d’un intervalle posologique chez des patients en bonne santé, l’administration de 120 mg/jour de FETZIMA a été associée à une augmentation maximale de la fréquence cardiaque, corrigée en fonction du placebo, de 20,2 bpm par rapport aux valeurs de départ. Voir **10.2 Pharmacodynamie**.

L’administration concomitante de FETZIMA et de médicaments qui augmentent la fréquence cardiaque n’a pas été évaluée, aussi faut-il tenir compte de la possibilité d’effets additifs. FETZIMA n’a pas fait l’objet d’études systématiques chez les patients présentant un trouble du rythme cardiaque. La fréquence cardiaque doit être mesurée avant le début du traitement par FETZIMA, puis à intervalles réguliers pendant toute la durée du traitement. Voir **Surveillance et examens de laboratoire**. Les tachyarythmies et toute autre maladie cardiaque préexistantes devraient être traitées avant le début d’un traitement par

FETZIMA. Les patients souffrant de tachyarythmies graves ou non maîtrisées, de cardiopathie ischémique ou d'insuffisance cardiaque congestive ne devraient pas prendre FETZIMA. Voir **2 CONTRE-INDICATIONS**. En cas d'augmentation de la fréquence cardiaque pendant un traitement par FETZIMA, une interruption du traitement ou une autre intervention médicale appropriée devraient être envisagées.

Dépendance et tolérance

Le risque d'utilisation abusive de FETZIMA ou de dépendance à ce médicament n'a pas fait l'objet d'études systématiques tant chez l'animal que chez l'humain. Au cours des études cliniques, aucun comportement suggérant la recherche compulsive du médicament n'a été observé. Il est impossible de prédire, à partir du peu d'observations cliniques à ce sujet, dans quelle mesure un médicament qui agit sur le système nerveux central (SNC) peut être mal utilisé, utilisé à mauvais escient ou faire l'objet d'abus une fois qu'il est sur le marché. Le médecin doit donc vérifier soigneusement si le patient a des antécédents de toxicomanie et, le cas échéant, exercer un suivi étroit et surveiller les signes de mauvais usage ou d'abus de FETZIMA (p. ex., développement d'une tolérance ou comportement de recherche compulsive du médicament).

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Les patients qui utilisent des machines dangereuses, y compris une automobile, devraient le faire avec prudence tant qu'ils ne sont pas raisonnablement certains que le traitement par FETZIMA ne nuit pas à leur capacité de le faire.

Système endocrinien et métabolisme

Patients diabétiques

FETZIMA n'a pas fait l'objet d'études systématiques chez les patients diabétiques. Lors des études cliniques effectuées avant sa mise en marché, l'utilisation de l'insuline n'a pas été autorisée. Un traitement antidépresseur peut altérer l'équilibre glycémique (hypoglycémie et hyperglycémie) chez les patients diabétiques. FETZIMA doit être utilisé avec prudence chez les patients diabétiques qui prennent de l'insuline ou d'autres antidiabétiques. Voir **Surveillance et examens de laboratoire**.

Appareil génito-urinaire

Miction difficile, rétention urinaire et dysurie

L'effet noradrénergique des IRSN, y compris FETZIMA, peut influencer sur la résistance urétrale. Dans les études comparatives de courte durée, le taux d'uropathie obstructive était plus élevé chez les patients traités par le lévomilnacipran (8 %) que chez ceux qui ont reçu le placebo (1 %). Des augmentations de l'incidence de miction difficile (3,6 %, 4,9 % et 6,1 % pour les doses de 40 mg/jour, de 80 mg/jour et de 120 mg/jour, respectivement) liées à la dose ont été observées chez les patients ayant reçu le médicament, alors qu'aucune augmentation n'a été observée dans le groupe placebo.

Presque tous les cas de dysurie et de miction difficile se sont manifestés chez des patients de sexe masculin. La prudence est de mise lors de l'utilisation de FETZIMA en concomitance avec des médicaments qui peuvent avoir des effets sur la miction (p. ex., des anticholinergiques) et chez les patients ayant des antécédents de troubles urinaires obstructifs et de dysurie, notamment les patients de sexe masculin présentant une hypertrophie de la prostate, une prostatite ou une obstruction des voies urinaires inférieures.

En cas de symptômes de miction difficile, de rétention urinaire ou de dysurie pendant un traitement par FETZIMA, il convient d'envisager une interruption du traitement ou une réduction de la dose.

Hyponatrémie

Un traitement par des ISRS et des IRSN peut causer une hyponatrémie. Dans beaucoup de cas, l'hyponatrémie semble résulter du syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique (SIADH). Des cas où le taux de sodium sérique était inférieur à 110 mmol/L ont été signalés. Le risque d'hyponatrémie pendant un traitement par des ISRS ou des IRSN pourrait être plus élevé chez les patients âgés. Ce risque peut également être plus élevé chez les patients prenant des diurétiques ou présentant une déplétion du volume des liquides. En cas d'hyponatrémie symptomatique, il est recommandé d'interrompre le traitement par FETZIMA et de recourir à une intervention médicale appropriée. Les signes et symptômes de l'hyponatrémie comprennent les suivants : maux de tête, difficulté à se concentrer, troubles de la mémoire, confusion, faiblesse et démarche instable pouvant occasionner des chutes. Les signes et symptômes associés à une hyponatrémie plus grave et (ou) aiguë comprennent les suivants : hallucinations, syncope, convulsions, coma, arrêt respiratoire et décès.

Système sanguin et lymphatique

Saignements anormaux

Les ISRS et les IRSN, y compris FETZIMA, peuvent altérer l'agrégation plaquettaire et ainsi accroître le risque de saignements anormaux. L'administration concomitante de FETZIMA et d'acide acétylsalicylique (AAS), d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), de warfarine ou d'autres anticoagulants peut en augmenter le risque. Des rapports de cas et les résultats d'études épidémiologiques (études de cohorte ou cas témoins) ont permis d'établir un lien entre l'utilisation de médicaments qui perturbent le recaptage de la sérotonine et la survenue de saignements gastro-intestinaux. Les épisodes de saignements associés aux ISRS ou aux IRSN allaient des ecchymoses, des hématomes, des épistaxis et des pétéchies aux hémorragies mettant en danger la vie du patient. Les ISRS et les IRSN, y compris FETZIMA, peuvent augmenter le risque d'hémorragie du post-partum. Voir **7.1.1 Femmes enceintes.**

Il faut mettre les patients en garde contre le risque de saignements liés à l'utilisation de FETZIMA en concomitance avec des AINS, de l'AAS ou d'autres médicaments ayant un effet sur la coagulation. Voir **9.4 Interactions médicament-médicament.** La prudence est aussi de mise chez les patients ayant des antécédents de troubles hémostatiques ou une maladie prédisposant aux saignements (p. ex., thrombocytopenie).

Surveillance et examens de laboratoire

Auto-agression

Quel que soit l'âge du patient, il est recommandé d'effectuer une surveillance clinique rigoureuse des patients, pour déceler toute idée suicidaire ou tout autre signe de comportements suicidaires éventuels. Il faut notamment surveiller l'apparition de changements caractéristiques de l'agitation dans le comportement et les émotions du patient. Voir **RISQUE DE CHANGEMENTS DANS LE COMPORTEMENT ET LES ÉMOTIONS, Y COMPRIS LE RISQUE D'AUTO-AGRESSION.**

Fréquence cardiaque et tension artérielle

Il faut mesurer la fréquence cardiaque et la tension artérielle avant le début du traitement par FETZIMA, puis à intervalles réguliers pendant toute la durée du traitement. En cas de hausse soutenue

de la tension artérielle ou de la fréquence cardiaque pendant le traitement par FETZIMA, l'interruption du traitement ou une autre intervention médicale appropriée devraient être envisagées.

Il faudrait conseiller aux patients de consulter leur médecin en présence de symptômes d'hypertension aiguë grave, comme des maux de tête (surtout à l'arrière de la tête et dans le cou au réveil), des battements cardiaques plus forts et, dans certains cas, plus rapides, des palpitations, des étourdissements, une fatigabilité, une vision floue et une douleur thoracique. Voir **Appareil cardiovasculaire**.

Cholestérol sérique

Des hausses cliniquement pertinentes du taux de cholestérol sérique total ont été observées chez 5 % des patients recevant de 40 à 120 mg/jour de FETZIMA dans le cadre d'études cliniques de courte durée et chez 7 % des patients exposés à un traitement de 1 an en mode ouvert (doses de 40 à 120 mg/jour). Le dosage régulier du cholestérol sérique (y compris un bilan lipidique complet / dosage des fractions lipidiques et une évaluation des facteurs de risque propres au patient) est à envisager.

Glucose sérique

Des cas d'altération de la glycémie et des nouveaux cas de diabète sucré ont été rapportés chez des patients recevant des antidépresseurs, y compris FETZIMA. Il faut surveiller l'apparition de signes et de symptômes de fluctuations glycémiques et, tout particulièrement chez les patients diabétiques, mesurer la glycémie à intervalles réguliers.

Systeme nerveux

Convulsions

FETZIMA n'a pas fait l'objet d'études systématiques chez les patients souffrant d'un trouble convulsif. Ces patients ont été exclus des études cliniques. Un cas d'encéphalopathie et de convulsions a été signalé lors des études cliniques sur FETZIMA. Comme les autres antidépresseurs, FETZIMA doit être prescrit avec précaution aux patients souffrant d'un trouble convulsif.

Toxicité sérotoninergique / syndrome sérotoninergique

La toxicité sérotoninergique, également appelée syndrome sérotoninergique, est une affection potentiellement mortelle qui a été signalée chez des patients traités par un ISRS ou un IRSN, dont FETZIMA, en particulier lorsqu'ils sont administrés en association avec d'autres agents sérotoninergiques. Voir **2 CONTRE-INDICATIONS** et **9.4 Interactions médicament-médicament**.

La toxicité sérotoninergique est caractérisée par une excitation neuromusculaire, une stimulation du système nerveux autonome (causant p. ex., tachycardie, bouffées vasomotrices) et une altération de l'état mental (p. ex., anxiété, agitation, hypomanie). Conformément aux critères de Hunter, un diagnostic de toxicité sérotoninergique est probable lorsqu'un des signes suivants est observé en présence d'une exposition à au moins un médicament sérotoninergique :

- clonus spontané;
- clonus inductible ou clonus oculaire avec agitation ou diaphorèse;
- tremblements et hyperréflexie;
- hypertonie et température corporelle supérieure à 38 °C ainsi que clonus oculaire ou clonus inductible.

L'administration concomitante de FETZIMA et d'un précurseur de la sérotonine (comme le

tryptophane) n'est pas recommandée (voir **9.4 Interactions médicament-médicament**). Si le traitement concomitant par FETZIMA et un autre médicament sérotoninergique, y compris un agoniste du récepteur de la 5-hydroxytryptamine (triptan), est justifié sur le plan clinique, il est conseillé de surveiller étroitement le patient, particulièrement au moment d'instaurer le traitement et d'augmenter la dose (voir **9.4 Interactions médicament-médicament**). Si l'on soupçonne une toxicité sérotoninergique, il faut envisager d'arrêter le traitement par le médicament sérotoninergique.

L'administration concomitante de FETZIMA et d'IMAO servant au traitement d'un trouble psychiatrique est contre-indiquée. Un patient qui prend des IMAO, comme le bleu de méthylène pour injection intraveineuse ou le linézolide, ne doit pas non plus commencer un traitement par FETZIMA. Tous les rapports au sujet du bleu de méthylène et de sa voie d'administration portent sur une administration par voie intraveineuse et une gamme posologique de 1 à 8 mg/kg. Aucun rapport ne portait sur une autre voie d'administration (qu'il s'agisse de comprimés oraux ou d'injection locale dans les tissus) ou des doses plus faibles. Chez les patients qui prennent FETZIMA, il peut y avoir des cas où il est nécessaire d'instaurer un traitement par un IMAO, comme le bleu de méthylène pour injection intraveineuse ou le linézolide. Dans ce cas, le traitement par FETZIMA devrait être interrompu avant de commencer le traitement par un IMAO. Voir **2 CONTRE-INDICATIONS**, **9.4 Interactions médicament-médicament** et **4.1 Considérations posologiques**.

Fonction visuelle

Glaucome à angle étroit

Comme les autres ISRS et IRSN, FETZIMA peut causer une mydriase et doit donc être utilisé avec prudence chez les patients ayant une pression intraoculaire élevée ou atteints de glaucome à angle fermé.

Fonctions mentale et psychique

Suicide

La possibilité d'une tentative de suicide chez les patients gravement déprimés est inhérente à la dépression et peut persister jusqu'à une rémission significative. Il est recommandé de surveiller de près ces patients au début du traitement pharmacologique et d'envisager une hospitalisation dans les cas où le risque d'une tentative de suicide est élevé.

Le risque d'une tentative de suicide doit être envisagé, surtout chez les patients déprimés. Afin de réduire le risque de surdosage, il faut leur prescrire la plus faible quantité de FETZIMA permettant une bonne prise en charge du patient et de sa maladie. Voir **RISQUE DE CHANGEMENTS DANS LE COMPORTEMENT ET LES ÉMOTIONS, Y COMPRIS LE RISQUE D'AUTO-AGRESSION**.

Activation d'une manie ou d'une hypomanie

Dans les études cliniques, des symptômes de manie ou d'hypomanie ont été observés chez 0,2 % des patients traités par FETZIMA et chez 0,2 % des patients ayant reçu le placebo. L'activation d'une manie ou d'une hypomanie a également été signalée chez un faible pourcentage de patients atteints de troubles de l'humeur et traités par d'autres antidépresseurs. Comme tous les antidépresseurs, FETZIMA doit être utilisé avec prudence chez les patients ayant des antécédents personnels ou familiaux de trouble bipolaire, de manie ou d'hypomanie.

Un épisode dépressif majeur peut être le premier signe d'un trouble bipolaire. Les patients atteints d'un trouble bipolaire peuvent risquer davantage de présenter des épisodes de manie s'ils sont traités

seulement par des antidépresseurs. Par conséquent, avant d'instaurer un traitement symptomatique de la dépression, il faut bien évaluer le patient pour savoir s'il présente un risque de trouble bipolaire. À noter que FETZIMA n'a pas été approuvé pour le traitement de la dépression bipolaire.

Fonction rénale

Le devenir pharmacocinétique du lévomilnacipran est considérablement altéré chez les patients atteints d'une insuffisance rénale modérée ou grave. Chez ces patients, il est nécessaire d'ajuster la posologie. Voir **Posologie dans les populations particulières et en présence d'états pathologiques particuliers**.

Santé reproductive : risque pour les femmes et les hommes

Les IRSN peuvent causer des symptômes de dysfonction sexuelle (voir **8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques, Fonction sexuelle**). Il est important que les prescripteurs s'informent de l'état de la fonction sexuelle de leurs patients avant d'instaurer le traitement par FETZIMA, et particulièrement de toute modification de la fonction sexuelle pendant le traitement, car il se peut que les problèmes touchant la fonction sexuelle ne soient pas signalés spontanément.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

Aucune étude comparative rigoureuse n'a été menée chez les femmes enceintes. Dans les études cliniques effectuées avant la mise en marché, des effets indésirables graves ont été signalés chez 2 femmes enceintes exposées à FETZIMA (un cas de naissance prématurée et un cas de prééclampsie) sur 6 grossesses confirmées ayant fait l'objet d'un suivi adéquat. Le lien causal entre FETZIMA et l'apparition de ces effets indésirables n'a pas été établi. FETZIMA ne doit être utilisé durant la grossesse que si les bienfaits potentiels l'emportent sur les risques possibles pour le fœtus.

Complications à la suite d'une exposition à un IRSN vers la fin du troisième trimestre

Des données d'observation montrent qu'il existe un risque accru (multiplié par moins de deux) d'hémorragie du post-partum après une exposition à un ISRS ou à un IRSN dans le mois précédant l'accouchement. Voir **Système sanguin et lymphatique**.

Des nouveau-nés exposés à un ISRS ou à un IRSN vers la fin du troisième trimestre ont eu des complications nécessitant une hospitalisation prolongée, un soutien respiratoire et une alimentation par sonde. De telles complications peuvent survenir immédiatement après l'accouchement. Les données cliniques font état des réactions suivantes : détresse respiratoire, cyanose, apnée, convulsions, instabilité de la température corporelle, difficultés à s'alimenter, vomissements, hypoglycémie, hypotonie, hypertonie, hyperréflexie, tremblements, nervosité, irritabilité et pleurs constants. Ces manifestations sont compatibles avec les effets toxiques directs de ces classes de médicaments ou possiblement avec un syndrome d'arrêt du traitement antidépresseur. À noter que, dans certains cas, le tableau clinique s'apparente à celui du syndrome sérotoninergique. Voir **Toxicité sérotoninergique / syndrome sérotoninergique**.

Travail et accouchement

L'effet de FETZIMA sur le travail et l'accouchement chez la femme n'est pas connu. FETZIMA ne devrait donc être utilisé durant le travail et l'accouchement que si les bienfaits potentiels l'emportent sur les risques possibles.

7.1.2 Femmes qui allaitent

Aucune étude comparative rigoureuse n'a été menée chez les femmes qui allaitent. On ne sait pas si FETZIMA est excrété dans le lait maternel humain. Des études ont montré que le lévomitnacipran passe dans le lait des rates qui allaitent. Étant donné que beaucoup de médicaments sont excrétés dans le lait maternel et que FETZIMA pourrait causer des effets indésirables graves chez le nourrisson allaité, la décision de cesser le traitement doit être envisagée, en tenant compte de l'importance du traitement pour la mère. FETZIMA ne devrait être utilisé pendant l'allaitement que si les bienfaits potentiels l'emportent sur les risques possibles encourus par l'enfant.

7.1.3 Enfants

FETZIMA n'est pas indiqué chez les enfants de moins de 18 ans. Voir **RISQUE DE CHANGEMENTS DANS LE COMPORTEMENT ET LES ÉMOTIONS, Y COMPRIS LE RISQUE D'AUTO-AGRESSION.**

7.1.4 Personnes âgées

Sur l'ensemble des sujets traités par FETZIMA lors des études cliniques de courte durée, seulement 2,8 % des patients avaient 65 ans ou plus.

Les ISRS et les IRSN ont été associés à des cas d'hyponatrémie cliniquement significatifs chez les personnes âgées, qui peuvent être davantage sujettes à l'hyponatrémie. Voir **Hyponatrémie, Posologie dans les populations particulières et en présence d'états pathologiques particuliers et 0 Pharmacocinétique.**

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

Lors d'études cliniques, l'innocuité de FETZIMA a été évaluée chez 3 317 patients (de 18 à 78 ans) ayant reçu un diagnostic de TDM. Sur les 3 317 patients traités par FETZIMA, 1 583 ont pris FETZIMA dans le cadre d'études cliniques comparatives avec placebo de courte durée.

En tout, 895 patients ont pris FETZIMA pendant au moins 6 mois et 367, pendant toute une année. Dans ces études, FETZIMA a été administré à des doses variant de 40 à 120 mg 1 fois par jour, avec ou sans nourriture.

Les effets indésirables le plus souvent observés chez les patients souffrant de TDM et traités par FETZIMA dans les études comparatives avec placebo (incidence $\geq 5\%$ et au moins le double de celle qui a été observée chez les sujets du groupe placebo) ont été les suivants : nausées, augmentation de la fréquence cardiaque, dysfonction érectile, hyperhidrose, constipation, tachycardie, vomissements et palpitations.

Effets indésirables ayant justifié l'arrêt du traitement

Dans les études comparatives avec placebo de courte durée effectuées avant la commercialisation de FETZIMA chez des patients souffrant de TDM, 9 % des 1 583 patients ayant reçu FETZIMA (40 à 120 mg) ont dû arrêter le traitement en raison d'un effet indésirable, comparativement à 3 % des 1 040 patients du groupe placebo. Dans les études comparatives avec placebo de courte durée, les nausées ont été l'effet indésirable (1,5 %) ayant le plus souvent justifié l'arrêt du traitement chez au moins 1 % des patients traités par FETZIMA.

Tension artérielle et fréquence cardiaque

Dans les études cliniques comparatives avec placebo évaluant les changements survenus du début à la fin du traitement, le traitement par FETZIMA a été associé à des hausses de la tension artérielle et de la fréquence cardiaque moyennes. Voir **Appareil cardiovasculaire**. Les effets indésirables cardiovasculaires le plus souvent observés chez les patients traités par FETZIMA dans le cadre d'études cliniques de courte durée étaient les suivants : augmentation de la fréquence cardiaque, tachycardie, palpitations, hypertension, hypotension et augmentation de la tension artérielle (voir Tableau 3).

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 d'études cliniques peuvent être utiles pour la détermination des effets indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux en contexte réel.

Le Tableau 3 montre l'incidence des effets indésirables observés chez ≥ 2 % des patients souffrant de TDM et traités par FETZIMA (et à un taux supérieur à celui observé dans le groupe placebo) dans les études comparatives avec placebo de courte durée.

Tableau 3 – Effets indésirables survenus chez ≥ 2 % des patients traités par FETZIMA et à un taux plus élevé que chez les sujets du groupe placebo dans 5 études de phase III comparatives avec placebo de courte durée

	FETZIMA 40 à 120 mg/jour N = 1 583 (%)	Placebo N = 1 040 (%)
Troubles gastro-intestinaux		
Nausées	17	6
Sécheresse de la bouche	10	7
Constipation	9	3
Vomissements	5	1
Douleurs abdominales	5	3
Troubles du système nerveux		
Céphalées ^a	17	14
Étourdissements	8	5

	FETZIMA 40 à 120 mg/jour N = 1 583 (%)	Placebo N = 1 040 (%)
Troubles de la peau et du tissu sous-cutané		
Hyperhidrose	9	2
Éruption cutanée	2	< 1
Troubles cardiaques		
Tachycardie ^a	6	2
Palpitations	5	1
Troubles du système reproducteur et affections mammaires^b		
Dysfonction érectile ^b	6	1
Douleur testiculaire ^b	4	< 1
Troubles de l'éjaculation ^b	5	< 1
Anomalies des résultats des examens		
Augmentation de la fréquence cardiaque ^a	6	1
Hausse de la tension artérielle ^a	3	1
Troubles psychiatriques		
Insomnie ^a	6	4
Anxiété	2	1
Infections et infestations		
Infection des voies respiratoires supérieures ^a	5	4
Rhinopharyngite	4	3
Troubles rénaux et urinaires		
Miction difficile	4	0
Troubles vasculaires		
Bouffées vasomotrices	3	1
Hypertension ^a	3	1
Hypotension	3	1

	FETZIMA 40 à 120 mg/jour N = 1 583 (%)	Placebo N = 1 040 (%)
Troubles du métabolisme et de la nutrition		
Diminution de l'appétit	3	1
^a Les effets indésirables semblables ont été regroupés sous les mêmes termes. ^b Le pourcentage se rapporte au nombre de patients du groupe démographique correspondant, selon le sexe. N = nombre de patients dans la population évaluée pour l'innocuité		

Effets indésirables liés à la dose

Les données groupées de 2 études comparatives avec placebo de courte durée portant sur l'emploi de doses fixes n'indiquent aucun effet indésirable (dont l'incidence globale est supérieure à 2 %) lié à une dose de 40 à 120 mg/jour de FETZIMA, sauf dans les cas de dysfonction érectile et de miction difficile (voir Tableau 4).

Tableau 4 – Effets indésirables liés à la dose dans 2 études de phase III comparatives avec placebo et portant sur l'emploi de doses fixes

	FETZIMA			Placebo N = 362 (%)
	40 mg/jour N = 366 (%)	80 mg/jour N = 367 (%)	120 mg/jour N = 180 (%)	
Miction difficile	4	5	6	0
Dysfonction érectile ^a	6	8	10	2
^a Le pourcentage se rapporte au nombre de patients du groupe démographique correspondant, selon le sexe. N = Nombre de patients dans la population évaluée pour l'innocuité				

Fonction sexuelle

La dysfonction sexuelle accompagne souvent une dépression et d'autres troubles psychiatriques, mais de plus en plus de données indiquent que le traitement par des inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS) et par des inhibiteurs du recaptage de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN) peut entraîner des effets indésirables liés à la fonction sexuelle. Il s'agit d'un aspect difficile à étudier puisque les patients ne rapportent pas spontanément les symptômes de cette nature.

Le Tableau 5 montre l'incidence des effets indésirables associés à la fonction sexuelle chez les patients traités par FETZIMA dans les études comparatives avec placebo de courte durée.

Tableau 5 – Effets indésirables associés à la fonction sexuelle, par sexe, et observés dans 5 études de phase III comparatives avec placebo de courte durée

Terme privilégié ^a	Hommes		Femmes	
	FETZIMA 40 à 120 mg/jour N = 577 (%)	Placebo N = 374 (%)	FETZIMA 40 à 120 mg/jour N = 1 006 (%)	Placebo N = 666 (%)
Dysfonction érectile	6	1	—	—
Troubles de l'éjaculation	5	< 1	—	—
Douleur testiculaire	4	< 1	—	—
Baisse de la libido	2	0	< 1	< 1
Anomalie de l'orgasme	1	0	< 1	< 1
Dysfonction sexuelle	1	0	< 1	0
Troubles de l'excitation sexuelle	< 1	0	0	0

^a Les effets indésirables semblables ont été regroupés sous les mêmes termes.
N = nombre de patients dans la population évaluée pour l'innocuité

8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques

La liste suivante n'inclut pas les effets indésirables : 1. qui figurent déjà dans les tableaux précédents ou ailleurs dans la monographie; 2. pour lesquels une cause médicamenteuse était peu probable; 3. qui étaient trop généraux pour apporter des renseignements utiles; 4. jugés sans incidence clinique significative; ou 5. survenus à une fréquence égale ou inférieure à celle observée dans le groupe placebo.

Les effets indésirables sont classés selon les systèmes et appareils de l'organisme et les définitions suivantes : les effets indésirables *fréquents* sont ceux qui surviennent au moins chez 1 patient sur 100; les effets indésirables *peu fréquents* sont ceux qui surviennent chez 1 patient sur 100 à 1 patient sur 1 000; les effets indésirables *rares* sont ceux qui surviennent chez moins de 1 patient sur 1 000 :

Troubles cardiaques : *Fréquents* : syndrome de tachycardie orthostatique posturale; *peu fréquents* : angine de poitrine, extrasystoles supraventriculaires et ventriculaires.

Troubles oculaires : *Peu fréquents* : sécheresse oculaire, mydriase, vision floue; *rares* : hémorragie conjonctivale.

Troubles généraux et affections au point d'administration : *Peu fréquents* : douleurs thoraciques, soif; *rares* : syndrome de sevrage médicamenteux.

Troubles gastro-intestinaux : *Fréquents* : flatulence; *peu fréquents* : hématochézie.

Lésions, intoxications et complications chirurgicales : *Peu fréquents* : fracture de la cheville, contusion, fracture de la main, luxation des articulations, lésion articulaire, lacération, blessure à un membre, syndrome cervical post-traumatique, fracture du radius, lésion osseuse.

Anomalies des résultats des examens : *Fréquents* : perte de poids; *peu fréquents* : taux de cholestérol sanguin élevé, résultats anormaux aux épreuves de la fonction hépatique.

Troubles du système nerveux : *Fréquents* : migraine, paresthésie; *peu fréquents* : syncope; *rare* : convulsions, trouble extrapyramidal.

Troubles psychiatriques : *Peu fréquents* : agitation, colère, bruxisme, aggravation de la dépression, hypomanie, crise de panique, suicidabilité (idées ou comportements suicidaires, tentatives de suicide), tension; *rare* : agressivité, automutilation, manie.

Troubles rénaux et urinaires : *Fréquents* : dysurie, pollakiurie, rétention urinaire; *peu fréquents* : hématurie; *rare* : protéinurie.

Troubles du système reproducteur et affections mammaires : *Rare* : hémorragie postménopausique.

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : *Peu fréquents* : épistaxis; bâillements.

Troubles de la peau et du tissu sous-cutané : *Fréquents* : éruption cutanée; *peu fréquents* : peau sèche, prurit, urticaire, tendance aux ecchymoses.

Troubles vasculaires : *Fréquents* : hypotension orthostatique; *peu fréquents* : hypotension; *rare* : hypertension orthostatique.

Poids

Dans les études cliniques de courte durée, les patients traités par FETZIMA ont présenté une perte de poids moyenne de 0,59 kg, en comparaison avec un gain de poids de 0,02 kg chez les patients du groupe placebo. Le pourcentage de patients ayant présenté un gain de poids > 7 % a été de 0,6 % dans le groupe FETZIMA et de 0,9 % dans le groupe placebo. Aucun changement pondéral lié à la dose n'a été observé. Les résultats d'une étude ouverte d'une durée de 1 an sont compatibles avec les données des études comparatives avec placebo.

8.4 Résultats anormaux aux épreuves de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives

Données d'études cliniques

Dans le cadre d'études cliniques, de légères hausses des taux d'enzymes hépatiques (alanine aminotransférase [ALT], aspartate aminotransférase [AST] et phosphatase alcaline [PA]) ont été observées chez les patients traités par FETZIMA. Les hausses moyennes (U/L) relevées dans toutes les études variaient de 2,1 à 2,7 pour l'ALT, de 1,1 à 2,3 pour l'AST et de 1,9 à 3,6 pour la PA. Peu de patients traités par FETZIMA ont présenté des résultats potentiellement significatifs du point de vue clinique pour l'ALT (0,7 %), comparativement au groupe placebo (0,1 %). Si quelques patients ont cessé le traitement en raison de changements dans la valeur des paramètres de la fonction hépatique, d'autres patients ayant présenté des hausses ont poursuivi le traitement par FETZIMA et vu leurs taux d'enzymes hépatiques revenir à la normale pendant un traitement continu. Aucun patient n'a présenté de hausses concomitantes des taux d'ALT, d'AST ou de bilirubine totale potentiellement significatives du point de vue clinique.

8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation

Des cas de pancréatite aiguë ont été signalés chez des patients traités par un ISRS ou un IRSN, dont le lévomitnacipran. Bien que le lien de cause à effet n'ait pas été établi en raison de l'existence de facteurs de confusion, le rôle possible joué par le lévomitnacipran ne peut être exclu.

L'effet indésirable suivant a été observé après la mise sur le marché de FETZIMA ou d'autres inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine et de la noradrénaline. Comme ces effets sont déclarés de façon volontaire par les individus composant une population dont on ne connaît pas la taille, il n'est pas toujours possible d'estimer de manière fiable leur fréquence ou d'établir une relation de cause à effet avec l'exposition au médicament.

Troubles cardiaques : syndrome de Takotsubo

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.1 Interactions médicamenteuses graves

Interactions médicamenteuses graves

Inhibiteurs de la monoamine-oxydase (IMAO) : Voir **2 CONTRE-INDICATIONS** et **9.4 Interactions médicament-médicament, Inhibiteurs de la monoamine-oxydase (IMAO)**.

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

Des études in vitro et in vivo ont montré que FETZIMA risque peu de causer des interactions médicamenteuses pharmacocinétiques potentiellement significatives d'un point de vue clinique.

9.3 Interactions médicament-comportement

Consommation d'alcool

Comme avec tout médicament psychotrope, il n'est pas recommandé qu'un patient qui prend FETZIMA consomme aussi de l'alcool.

9.4 Interactions médicament-médicament

Inhibiteurs de la monoamine-oxydase (IMAO)

FETZIMA est contre-indiqué chez les patients prenant des IMAO ou pendant au moins 14 jours suivant l'arrêt d'un traitement par des IMAO. Voir **2 CONTRE-INDICATIONS, Toxicité sérotoninergique / syndrome sérotoninergique** et **4.1 Considérations posologiques**.

Médicaments sérotoninergiques

En raison du mécanisme d'action connu du lévomitnacipran et du risque de toxicité de la sérotonine, également appelée syndrome sérotoninergique, il faut faire preuve de prudence lorsque FETZIMA est administré en concomitance avec d'autres médicaments pouvant agir sur les neurotransmetteurs sérotoninergiques (p. ex., les ISRS, les IRSN, le tryptophane, les triptans, le fentanyl et ses analogues, le dextrométhorphan, le tramadol, le tapentadol, la mépéridine, la méthadone et la pentazocine). Voir **Toxicité sérotoninergique / syndrome sérotoninergique**.

Médicaments qui augmentent la fréquence cardiaque et (ou) la tension artérielle

FETZIMA augmente la fréquence cardiaque et la tension artérielle. FETZIMA peut potentialiser les effets hémodynamiques d'autres médicaments qui augmentent eux aussi la fréquence cardiaque et (ou) la tension artérielle (p. ex., les sympathomimétiques).

Médicaments agissant sur le système nerveux central (SNC)

Le risque inhérent à l'administration concomitante de FETZIMA et d'autres médicaments agissant sur le SNC n'a pas fait l'objet d'études systématiques. Par conséquent, la prudence s'impose quand FETZIMA est prescrit en concomitance avec d'autres médicaments agissant sur le SNC.

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

La libération de sérotonine par les plaquettes joue un rôle important dans l'hémostase. Des études épidémiologiques de cohortes ou cas-témoins ont établi un lien entre les psychotropes qui interfèrent avec le recaptage de la sérotonine et les saignements des voies digestives supérieures. Ces études ont également montré que la prise concomitante d'un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS), d'acide acétylsalicylique (AAS) ou d'un autre anticoagulant peut accroître ce risque de saignement. L'administration concomitante d'un ISRS ou d'un IRSN et de la warfarine a été associée à une altération des effets anticoagulants, dont une tendance aux saignements plus élevée. Les patients qui prennent de la warfarine au début ou à la fin d'un traitement par FETZIMA devraient faire l'objet d'un suivi étroit. Voir **Système sanguin et lymphatique**.

Effets potentiels d'autres médicaments et FETZIMA

Tableau 6 – Résumé de l'effet des médicaments concomitants sur l'exposition au lévomitnacipran

Médicament concomitant	Source des données probantes	Effet	Commentaire clinique
Kétoconazole (inhibiteur puissant de la CYP3A4)	Étude clinique	Augmentation des concentrations plasmatiques de lévomitnacipran (augmentation de 39 % de la C _{max} et de 57 % de l'ASC)	L'administration concomitante de FETZIMA et d'un inhibiteur puissant de la CYP3A4 peut se traduire par des concentrations plus élevées de FETZIMA.
Carbamazépine (inducteur de la CYP3A4)	Étude clinique	Diminution des concentrations plasmatiques de lévomitnacipran (diminution de 26 % de la C _{max} et de 29 % de l'ASC)	Aucun ajustement de la posologie n'est recommandé lorsque FETZIMA est administré en même temps qu'un inducteur de la CYP3A4.

Médicament concomitant	Source des données probantes	Effet	Commentaire clinique
Alprazolam (substrat de la CYP3A4)	Étude clinique	Aucun effet significatif sur les concentrations plasmatiques de lévomilnacipran	Aucun ajustement de la posologie n'est recommandé lorsque FETZIMA est administré en même temps qu'un substrat de la CYP3A4.
Inhibiteurs des isoenzymes CYP2C8, CYP2C19, CYP2D6 et CYP2J2	In vitro	Aucune modification significative prévue des concentrations plasmatiques de lévomilnacipran	Des études in vitro ont montré que ces isoenzymes ne participent que très peu au métabolisme du lévomilnacipran.

Légende : C_{max} = concentration maximale; ASC = aire sous la courbe.

Effets potentiels de FETZIMA sur d'autres médicaments

Tableau 7 – Résumé de l'effet de FETZIMA sur l'exposition aux médicaments concomitants

Médicament concomitant	Source des données probantes	Effet	Commentaire clinique
Alprazolam, carbamazépine (substrats de la CYP3A4)	In vitro	Légère inhibition de la CYP3A4 par le lévomilnacipran	Aucun ajustement de la posologie n'est recommandé.
	Étude clinique	Aucun effet significatif sur les concentrations d'alprazolam ou de carbamazépine	
Substrats de la CYP2C9	In vitro	Légère inhibition de la CYP2C9 par le lévomilnacipran	Aucun ajustement de la posologie n'est recommandé lorsque FETZIMA est administré en même temps qu'un substrat de la CYP2C9.

Médicament concomitant	Source des données probantes	Effet	Commentaire clinique
Substrats des isoenzymes CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8, CYP2C19, CYP2D6 et CYP2E1	In vitro	Aucun effet significatif	Aucun ajustement de la posologie n'est recommandé lorsque FETZIMA est administré en même temps qu'un substrat des isoenzymes CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8, CYP2C19, CYP2D6 et CYP2E1.
Transporteurs membranaires	In vitro	Aucun effet significatif	Des évaluations in vitro indiquent que le lévomitnacipran n'interagit pas de façon significative avec les transporteurs suivants : glycoprotéine P, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3 et OCT2.
Médicaments ayant une forte affinité pour les protéines plasmatiques	Théorie	Interaction peu probable	Comme le lévomitnacipran se lie faiblement aux protéines plasmatiques (22 %), il est peu probable qu'il interagisse avec des médicaments ayant un taux de liaison élevé aux protéines.
Légende : BCRP = protéine de résistance au cancer du sein; OATP = polypeptide de transport des anions organiques; OAT = transporteur d'anions organiques; OCT = transporteur de cations organiques.			

9.5 Interactions médicament-aliment

Les aliments n'ont pas d'effet cliniquement significatif sur la biodisponibilité du lévomitnacipran. FETZIMA peut être pris avec ou sans nourriture. Il a toutefois été montré que le médicament est mieux toléré lorsqu'il est pris avec de la nourriture, surtout en ce qui concerne les effets indésirables gastro-intestinaux (beaucoup moins de vomissements et de nausées).

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

Les interactions avec des produits à base d'herbes médicinales n'ont pas été établies.

9.7 Interactions médicament-épreuves de laboratoire

Les interactions avec les épreuves de laboratoire n'ont pas été établies.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

FETZIMA est un inhibiteur puissant et sélectif du recaptage de la sérotonine et de la noradrénaline

(IRSN). Le mode d'action exact du lévomilnacipran est inconnu, mais son effet antidépresseur serait attribuable à la capacité du médicament à potentialiser l'activité de ces neurotransmetteurs dans le SNC.

10.2 Pharmacodynamie

Des études non cliniques ont montré que le lévomilnacipran se lie avec une forte affinité aux transporteurs de la noradrénaline et de la sérotonine (5-HT) ($K_i = 71-91$ nM et 11 nM, respectivement, chez l'humain). Le lévomilnacipran inhibe le recaptage de la noradrénaline et de la sérotonine in vitro et in vivo; il inhibe préférentiellement le recaptage de la noradrénaline, environ 2 fois plus que le recaptage de la sérotonine. Le lévomilnacipran n'a pas d'effet direct sur le captage de la dopamine ou d'autres neurotransmetteurs.

Le lévomilnacipran n'a pas d'affinité significative, in vitro, avec les récepteurs sérotoninergiques (5-HT₁₋₇), les récepteurs adrénergiques α et β , les récepteurs muscariniques (M₁₋₅), les récepteurs histaminiques (H₁₋₄), les récepteurs dopaminergiques (D₁₋₅), ainsi qu'avec les récepteurs des opiacés, des benzodiazépines et de l'acide γ -aminobutyrique (GABA).

Le lévomilnacipran n'a pas d'affinité significative avec les canaux Ca^{++} , K^+ , Na^+ et Cl^- et n'inhibe pas l'activité des monoamine-oxydases humaines (MAO-A et MAO-B) ou de l'acétylcholinestérase.

Électrophysiologie cardiaque et hémodynamique

Le lévomilnacipran à 120 mg par jour (dose thérapeutique maximale) et à 300 mg par jour (dose suprathérapeutique) a été évalué dans le cadre d'une étude à répartition aléatoire, comparative avec placebo et agent actif (moxifloxacine à 400 mg), à groupes parallèles, portant sur les ECG de 170 sujets en bonne santé. Les sujets du groupe lévomilnacipran ont reçu 1 fois par jour une dose de plus en plus forte, du jour 1 au jour 24. Les résultats des ECG réalisés en série étaient recueillis aux moments suivants : au jour -2 (valeurs de départ), au jour 11 (dose de 120 mg) et au jour 24 (dose de 300 mg), avant la prise du médicament, puis 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 16, 20 et 23 heures après la prise du médicament.

Dans le cadre de cette étude, aucun changement cliniquement significatif n'a été observé dans les intervalles QTcF ($QTcF = QT/RR^{0,33}$).

Le lévomilnacipran a causé une augmentation de la fréquence cardiaque. Dans le groupe traité par le lévomilnacipran (dose de 120 mg), le changement moyen de la fréquence cardiaque au jour 11, par rapport aux valeurs de départ a été considérablement plus élevé que le changement observé dans le groupe ayant reçu le placebo, et ce, à différentes heures. Ce changement variait entre 15 et 20 bpm, la différence moyenne maximale par rapport au groupe placebo étant de 20,2 bpm (intervalle de confiance [IC] à 90 %, 18,0 à 22,4) à 6 h. L'effet observé a été quelque peu supérieur dans le groupe lévomilnacipran au jour 24 (dose de 300 mg) : le changement moyen dans la fréquence cardiaque a varié de 19 à 22 bpm, la différence moyenne maximale par rapport au placebo étant de 22,1 bpm (IC à 90 %, 19,8 à 24,3) à 6 h.

Le jour 11, le pourcentage de sujets ayant une fréquence cardiaque > 90 bpm, sans égard à l'heure de l'enregistrement, a été de 2,7 % dans le groupe placebo et de 50,6 % dans le groupe lévomilnacipran (dose de 120 mg). Le jour 24, ces valeurs étaient de 2,8 % pour le placebo et de 60,0 % pour le lévomilnacipran (dose de 300 mg).

Chez les sujets du groupe placebo, aucun n'a présenté une fréquence cardiaque > 100 bpm aux jours 11 ou 24. Par contre, des fréquences cardiaques > 100 bpm ont été observées, sans égard à l'heure de la mesure, chez 20,2 % des sujets ayant reçu le lévomilnacipran à 120 mg, le jour 11, et chez 26,3 % ayant

reçu le lévomilnacipran à 300 mg, le jour 24.

Dans cette étude rigoureuse visant à évaluer les ECG, la tension artérielle a été mesurée à l'aide de tensiomètres automatiques au tout début de l'étude (une seule mesure), avant l'administration de la dose, puis 2, 3, 6, 8 et 24 heures après l'administration de la dose, les jours 11 (dose de 120 mg) et 24 (dose de 300 mg). Le lévomilnacipran a causé des hausses de la tension artérielle par rapport aux valeurs de départ, aux heures où elle a été mesurée, les jours 11 et 24.

Comme le montre le Tableau 8, le jour 11, la différence de tension artérielle systolique (TAS) entre le groupe lévomilnacipran (dose de 120 mg) et le groupe placebo a varié de 3,8 à 7,2 mm Hg. Le jour 24, la différence moyenne de TAS entre le groupe lévomilnacipran (dose de 300 mg) et le groupe placebo a varié de 5,4 à 7,9 mm Hg.

Le jour 11, la différence moyenne de tension artérielle diastolique (TAD) entre le groupe lévomilnacipran (dose de 120 mg) et le groupe placebo a varié de 6,1 à 8,1 mm Hg. Le jour 24, la différence moyenne de TAD entre le groupe lévomilnacipran (dose de 300 mg) et le groupe placebo a varié de 7,9 à 10,6 mm Hg.

Tableau 8 – Changement dans la tension artérielle par rapport aux valeurs de départ

Jour et heure	Tension artérielle systolique (mm Hg)			Tension artérielle diastolique (mm Hg)		
	Changement moyen par rapport aux valeurs de départ (IC à 90 %)			Changement moyen par rapport aux valeurs de départ (IC à 90 %)		
	Placebo	LVM ^a	Différence	Placebo	LVM ^a	Différence
Jour 11						
Prédose	-3,6 (-5,0 à -2,2)	1,4 (0,1 à 2,7)	5,0 ^b (3,0 à 6,9)	-3,9 (-5,1 à -2,7)	2,2 (1,1 à 3,3)	6,1 ^b (4,5 à 7,7)
2 h	-4,6 (-6,0 à -3,2)	-0,1 (-1,4 à 1,2)	4,5 ^b (2,6 à 6,4)	-3,6 (-4,8 à -2,3)	3,8 (2,7 à 4,9)	7,3 ^b (5,7 à 9,0)
3 h	-5,9 (-7,4 à -4,5)	0,3 (-1,0 à 1,6)	6,2 ^b (4,3 à 8,1)	-3,2 (-4,4 à -2,0)	3,9 (2,8 à 5,0)	7,1 ^b (5,4 à 8,7)
6 h	-1,5 (-3,0 à -0,1)	2,2 (1,0 à 3,5)	3,8 ^c (1,9 à 5,7)	-4,2 (-5,4 à -3,0)	2,5 (1,4 à 3,6)	6,7 ^b (5,1 à 8,4)
8 h	-4,9 (-6,4 à -3,5)	-0,0 (-1,3 à 1,3)	4,9 ^b (3,0 à 6,8)	-5,6 (-6,8 à -4,4)	2,1 (1,0 à 3,2)	7,8 ^b (6,1 à 9,4)
24 h	-5,4 (-6,8 à -3,9)	1,8 (0,5 à 3,1)	7,2 ^b (5,2 à 9,1)	-5,3 (-6,5 à -4,1)	2,7 (1,6 à 3,8)	8,1 ^b (6,4 à 9,7)
Jour 24						
Prédose	-3,9 (-5,4 à -2,5)	2,5 (1,2 à 3,9)	6,5 ^b (4,5 à 8,4)	-3,7 (-5,0 à -2,5)	4,1 (3,0 à 5,3)	7,9 ^b (6,2 à 9,5)
2 h	-5,9 (-7,3 à -4,4)	0,9 (-0,5 à 2,2)	6,7 ^b (4,7 à 8,7)	-3,7 (-4,9 à -2,5)	5,3 (4,1 à 6,4)	8,9 ^b (7,3 à 10,6)
3 h	-6,6 (-8,1 à -5,2)	1,3 (-0,1 à 2,6)	7,9 ^b (5,9 à 9,9)	-3,9 (-5,2 à -2,7)	6,7 (5,5 à 7,8)	10,6 ^b (8,9 à 12,3)
6 h	-3,8 (-5,3 à -2,4)	1,6 (0,2 à 2,9)	5,4 ^b (3,4 à 7,4)	-4,8 (-6,1 à -3,6)	4,1 (2,9 à 5,2)	8,9 ^b (7,2 à 10,6)
8 h	-6,1 (-7,5 à -4,6)	0,3 (-1,1 à 1,6)	6,4 ^b (4,4 à 8,3)	-4,3 (-5,6 à -3,1)	4,4 (3,3 à 5,6)	8,8 ^b (7,1 à 10,4)
24 h	-6,0 (-7,5 à -4,6)	0,7 (-0,7 à 2,0)	6,7 ^b (4,7 à 8,7)	-4,4 (-5,7 à -3,2)	4,2 (3,1 à 5,4)	8,7 ^b (7,0 à 10,3)

^a Les sujets traités par le lévomilnacipran ont reçu une dose de 120 mg, le jour 11, et une dose de 300 mg, le jour 24.

^b $p \leq 0,0001$

^c $p < 0,01$

LVM = lévomilnacipran; IC = intervalle de confiance; TA = tension artérielle.

10.3 Pharmacocinétique

Après l'administration du lévomilnacipran par voie orale, la clairance totale apparente moyenne est de 21 à 29 L/h, et le volume de distribution apparent, de 387 à 473 L. Le comportement pharmacocinétique du lévomilnacipran (25 à 300 mg 1 fois par jour) est lié à la dose. Les concentrations à l'état d'équilibre du lévomilnacipran peuvent être estimées à partir des données relatives à une seule dose. L'élimination du lévomilnacipran se fait surtout par excrétion rénale, la demi-vie d'élimination terminale étant d'environ 12 heures. Après une dose quotidienne de 120 mg de FETZIMA, la valeur moyenne de la C_{max} est de 341 ng/mL et la valeur moyenne de l'ASC à l'état d'équilibre est de 5 196 ng·h/mL.

Absorption

La concentration de lévomilnacipran culmine après une période médiane de 6 à 8 heures (T_{max}) suivant l'administration par voie orale. La biodisponibilité orale absolue du lévomilnacipran est > 80 % et n'est pas modifiée par la consommation d'aliments.

Distribution

Le lévomilnacipran est largement distribué dans l'organisme, son volume de distribution apparent variant de 387 à 473 L. Il se lie aux protéines plasmatiques dans une proportion de 22 %.

Métabolisme

Le lévomilnacipran forme du déséthyl lévomilnacipran par déséthylation et du p-hydroxy-lévomilnacipran par hydroxylation. Ces 2 métabolites oxydatifs forment ensuite des conjugués après conjugaison supplémentaire avec le glucuronide. La déséthylation est catalysée surtout par la CYP3A4 et, dans une moindre mesure, par la CYP2C8, la CYP2C19, la CYP2D6 et la CYP2J2. Dans les études chez l'humain, le kétoconazole, un puissant inhibiteur de la CYP3A4, et la carbamazépine, un puissant inducteur de la CYP3A4, n'ont pas donné lieu à des interactions médicament-médicament cliniquement significatives lorsqu'ils ont été administrés avec le lévomilnacipran. Voir **9.4 Interactions médicament-médicament**.

Élimination

Le lévomilnacipran et ses métabolites sont principalement éliminés par les reins. Après l'administration orale d'une solution de lévomilnacipran marqué au carbone 14 (^{14}C), environ 58 % de la dose est éliminée dans l'urine sous forme de lévomilnacipran inchangé. Le N-déséthyl lévomilnacipran est le principal métabolite éliminé dans l'urine et représente environ 18 % de la dose. D'autres métabolites identifiables sont éliminés dans l'urine : lévomilnacipran glucuronide (4 %), déséthyl lévomilnacipran glucuronide (3 %), p-hydroxy lévomilnacipran glucuronide (1 %) et p-hydroxy lévomilnacipran (1 %).

Populations particulières et états pathologiques

- **Enfants** : FETZIMA n'a fait l'objet d'aucune étude clinique chez les enfants. Par conséquent, son innocuité et son efficacité n'ont pas été établies dans cette population. L'utilisation de FETZIMA n'est pas approuvée chez les enfants. Voir **RISQUE DE CHANGEMENTS DANS LE COMPORTEMENT ET LES ÉMOTIONS, Y COMPRIS LE RISQUE D'AUTO-AGRESSION**.
- **Personnes âgées** : Aucun ajustement posologique n'est recommandé en fonction de l'âge. Dans une étude clinique pharmacocinétique portant sur l'administration de doses multiples, l'exposition au lévomilnacipran était légèrement plus élevée chez les sujets âgés (> 65 ans)

(augmentation de 24 % de la C_{max} et de 26 % de l'ASC) que chez les sujets plus jeunes (18 à 45 ans).

- **Sexe** : L'exposition générale est légèrement plus élevée chez les femmes (de 17 % pour la C_{max} et de 14 % pour l'ASC) que chez les hommes, mais aucun ajustement posologique n'est nécessaire.
- **Insuffisance hépatique** : L'élimination du lévomilnacipran par le foie est faible. Dans les cas d'insuffisance hépatique légère, modérée ou grave, aucun ajustement posologique n'est nécessaire.

La présence d'une insuffisance hépatique légère (classe A de Child-Pugh), modérée (classe B de Child-Pugh) ou grave (classe C de Child-Pugh) a augmenté la clairance apparente du lévomilnacipran de 7 % et l'a diminuée de 8 % et de 25 %, respectivement, sans entraîner de changement notable dans la demi-vie d'élimination terminale.

- **Insuffisance rénale** : La voie rénale joue un rôle prédominant dans l'élimination du lévomilnacipran. En présence d'une insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine de 50 à 79 mL/min), modérée (clairance de la créatinine de 30 à 49 mL/min) ou grave (clairance de la créatinine < 30 mL/min), l'ASC a augmenté de 23 %, de 93 % et de 180 %, respectivement, la clairance apparente du lévomilnacipran a diminué de 19 %, de 49 % et de 64 %, respectivement, et la demi-vie d'élimination terminale a augmenté de 28 %, de 43 % et de 105 %, respectivement, en comparaison avec les sujets en bonne santé dont la fonction rénale était normale. Un ajustement posologique s'impose en présence d'une insuffisance rénale modérée ou grave. Voir **Posologie dans les populations particulières et en présence d'états pathologiques particuliers**.

11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT

FETZIMA doit être conservé à une température contrôlée (entre 15 et 30 °C).

12 PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT

Aucune mesure particulière n'est nécessaire pour la manipulation du produit.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

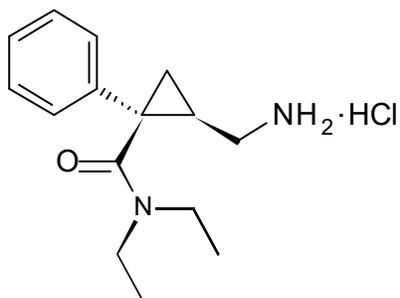
Substance pharmaceutique

Dénomination commune : Chlorhydrate de lévomilnacipran

Nom chimique : Chlorhydrate de (1S,2R)-2-(amino méthyl)-N,N- diéthyl-1 phénylcyclopropane-1-carboxamide

Formule moléculaire et masse moléculaire : $C_{15}H_{22}N_2O \cdot HCl$ et 282,8 g/mol

Formule développée :



Propriétés physicochimiques : Le chlorhydrate de lévomilnacipran est une poudre dont la couleur varie de blanc à blanc cassé. Il est très soluble dans l'eau et dans l'acide chlorhydrique à 0,1 M, et aisément soluble dans l'éthanol.

14 ÉTUDES CLINIQUES

14.1 Études cliniques par indication

Trouble dépressif majeur

Tableau 9 – Résumé des données démographiques pour les études cliniques établissant l'efficacité de FETZIMA dans le traitement du trouble dépressif majeur

Étude	Plan de l'étude	Dose orale	Nombre de participants (N) [Homme/Femme (H/F)]	Âge moyen (plage)	Score moyen à l'échelle MADRS au départ
LVM-MD-01	Étude multicentrique, à répartition aléatoire, à double insu, à doses fixes, comparative avec placebo et à groupes parallèles d'une durée de 8 semaines	Lévomilnacipran à 40 mg, 80 mg ou 120 mg 1 fois par jour, ou placebo	N = 713 40 mg : n = 178 80 mg : n = 179 120 mg : n = 180 Placebo : n = 176 [266 H/447 F]	41 (18 à 65)	36
LVM-MD-10	Étude multicentrique, à répartition aléatoire, à double insu, à doses fixes, comparative avec placebo et à groupes parallèles d'une durée de 8 semaines	Lévomilnacipran à 40 mg ou 80 mg 1 fois par jour, ou placebo	N = 562 40 mg : n = 188 80 mg : n = 188 placebo : n = 186 [205 H/357 F]	43 (18 à 74)	31
LVM-MD-02	Étude multicentrique, à répartition aléatoire, à double insu, à doses variables, comparative avec placebo et à groupes parallèles d'une durée de 8 semaines	Lévomilnacipran à 40 mg à 120 mg 1 fois par jour, ou placebo	N = 357 40 à 120 mg : n = 175 placebo : n = 182 [142 H/215 F]	43 (19 à 78)	36

Étude	Plan de l'étude	Dose orale	Nombre de participants (N) [Homme/Femme (H/F)]	Âge moyen (plage)	Score moyen à l'échelle MADRS au départ
LVM-MD-03	Étude multicentrique, à répartition aléatoire, à double insu, à doses variables, comparative avec placebo et à groupes parallèles d'une durée de 8 semaines	Lévomilnacipran à 40 mg à 120 mg 1 fois par jour, ou placebo	N = 434 40 à 120 mg : n = 217 placebo : n = 217 [151 H/283 F]	45 (18 à 76)	35

L'efficacité de FETZIMA (capsules de lévomilnacipran à libération prolongée) pour traiter le trouble dépressif majeur (TDM) a été évaluée dans le cadre de 4 études comparatives avec placebo, à double insu et à répartition aléatoire, d'une durée de 8 semaines (à des doses variant de 40 à 120 mg 1 fois par jour) chez des patients externes adultes (18 à 78 ans) qui répondaient aux critères diagnostiques du TDM établis dans le Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux (DSM-IV-TR). Sur l'ensemble des sujets traités par FETZIMA dans le cadre d'études cliniques de courte durée, seulement 2,8 % des patients avaient 65 ans ou plus. Deux des études portaient sur l'emploi de doses fixes (étude LVM-MD-01 et étude LVM-MD-10) et 2 portaient sur l'emploi de doses variables (étude LVM-MD-02 et étude LVM-MD-03). Le plan de ces études est résumé au Tableau 9.

Le principal paramètre d'évaluation de l'efficacité de toutes les études était le changement moyen du score à l'échelle d'évaluation de la dépression de Montgomery-Asberg (MADRS) entre le début de l'étude et la semaine 8. Toutes les études comprenaient une période de traitement initiale à simple insu et comparative avec placebo d'une durée de 1 semaine, suivie d'une période de traitement à double insu d'une durée de 8 semaines.

Trois des 4 études (LVM-MD-01, LVM-MD-10 et LVM-MD-03) ont révélé que FETZIMA était statistiquement supérieur au placebo pour ce qui est de l'amélioration de l'état du patient (atténuation des symptômes de dépression), comme le montrent les variations moyennes du score total MADRS entre le début de l'étude et la semaine 8 (voir le Tableau 10).

Tableau 10 – Résumé de la différence moyenne par rapport au placebo des variations du score MADRS entre le début et la fin des études comparatives avec placebo sur le trouble dépressif majeur calculée à partir de la méthode des moindres carrés (population en intention de traiter [ITT])

Étude	FETZIMA			
	40 mg	80 mg	120 mg	40 à 120 mg
LVM-MD-01 (doses fixes)				
DMMC	-3,23	-3,99	-4,86	s. o.
IC à 95 %	(-5,92 à -0,54)	(-6,69 à -1,29)	(-7,59 à -2,12)	
Valeur p	0,0186	0,0038	0,0005	
LVM-MD-10 (doses fixes)				
DMMC	-3,30	-3,14	s. o.	s. o.
IC à 95 %	(-5,46 à -1,15)	(-5,29 à -0,99)		
Valeur p	0,0027	0,0043		
LVM-MD-03 (doses variables)				
DMMC	s. o.	s. o.	s. o.	-3,1
IC à 95 %				(-5,26 à -0,94)
Valeur p				0,0051
DMMC = différence moyenne des moindres carrés; IC = intervalle de confiance; s. o. = sans objet.				

Les résultats des analyses de sous-groupes en fonction du sexe n'étaient pas uniformes d'une étude pivot à l'autre. Toutefois, les études cliniques sur FETZIMA n'étaient pas assez puissantes pour déceler une différence entre les sexes. Selon les 2 études de doses fixes, les sujets de sexe masculin ont mieux répondu au traitement que les sujets de sexe féminin. Dans ces études, les femmes répondaient moins bien que les hommes au traitement à des doses supérieures à 40 mg/jour (étude LVM-MD-01), ou leurs résultats ne témoignaient pas d'améliorations cliniquement significatives comparativement au groupe placebo (étude LVM-MD-10). Dans une étude de doses variables (étude LVM-MD-03), les femmes ont cependant obtenu de meilleurs résultats que les hommes.

Les études de doses fixes n'ont pas montré de lien évident entre la dose et la réponse au traitement, quel que soit le sexe du sujet.

L'échelle d'invalidité de Sheehan (*Sheehan Disability Scale* ou SDS), une échelle validée, a été utilisée comme paramètre d'évaluation secondaire pour mesurer l'incidence des symptômes émotionnels du patient sur son fonctionnement dans 3 aspects de la vie (travail/école, vie sociale et vie familiale).

Les études LVM-MD-01, LVM-MD-10 et LVM-MD-03 ont montré que FETZIMA est supérieur au placebo pour ce qui est de l'amélioration des capacités fonctionnelles du patient, selon la mesure du changement moyen du score Sheehan total entre le début du traitement et la semaine 8.

Les autres paramètres d'évaluation de l'efficacité de ces études comprenaient les taux de réponse et de rémission mesurés à l'aide des échelles d'évaluation de la dépression suivantes : HAMD-17 (*17-item*

Hamilton Rating Scale for Depression – échelle d'évaluation de la dépression de Hamilton à 17 éléments), CGI-S (*Clinical Global Impressions–Severity* – impression clinique globale de la gravité) et MADRS-CR (*Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale–Clinician Rated* – échelle d'évaluation de la dépression de Montgomery-Åsberg – score établi par le clinicien). De plus, l'échelle CGI-I (*Clinical Global Impressions–Improvement* – impression clinique globale de l'amélioration) a été utilisée dans les études LVM-MD-01 et LVM-MD-03, tandis que l'échelle MEI-SF (*Motivation and Energy Inventory–Short Form* – évaluation de la motivation et de l'énergie – version abrégée) a été utilisée dans l'étude LVM-MD-03. Les résultats de ces paramètres d'évaluation de l'efficacité additionnels vont en général dans le même sens que les résultats obtenus pour le principal paramètre d'évaluation de l'efficacité.

Étude sur le traitement d'entretien

L'efficacité de FETZIMA dans le traitement d'entretien du TDM a été démontrée dans une étude multicentrique, à répartition aléatoire, à double insu et comparative avec placebo menée chez des patients adultes qui remplissaient les critères diagnostiques du TDM établis par le DSM-V (score total initial de 32,2 à l'échelle MADRS). Les patients recevaient une dose variable de FETZIMA (40 mg, 80 mg ou 120 mg/jour) qui était augmentée graduellement pendant les 8 premières semaines (phase de traitement initiale) d'une phase de traitement ouvert. Les patients qui répondaient au traitement étaient admissibles à une phase de stabilisation ouverte à dose fixe de 12 semaines. Au total, 324 patients qui remplissaient les critères de réponse (score de 12 ou moins à l'échelle MADRS) après 20 semaines de traitement ouvert ont été répartis aléatoirement dans la phase de traitement à double insu (score total initial moyen de 4,7 à l'échelle MADRS) d'une durée de 26 semaines. Le principal paramètre d'évaluation de l'efficacité était le temps écoulé avant la première rechute pendant la période de traitement à double insu, qui était défini comme le nombre de jours entre la date de la répartition aléatoire et la date de la rechute. La récurrence d'un épisode dépressif était définie comme un score total d'au moins 18 à l'échelle MADRS au cours de 2 visites consécutives ou comme une réponse thérapeutique jugée insuffisante par le chercheur. Le temps écoulé avant la récurrence d'un épisode dépressif était significativement plus long sur le plan statistique chez les patients traités par FETZIMA que chez ceux ayant reçu le placebo. Dans le groupe placebo, 39 patients sur 159 ont présenté une rechute (24,5%), comparativement à 24 patients sur 165 traités par FETZIMA (14,5%).

15 MICROBIOLOGIE

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

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Études pharmacologiques sur l'innocuité

Pour en évaluer l'innocuité, on a soumis le lévomilnacipran à une batterie d'études pharmacologiques non cliniques de base, toutes de courte durée, afin de déterminer ses effets sur le système nerveux central (SNC), la fonction respiratoire et la fonction cardiovasculaire. Les données non cliniques sur l'innocuité issues de ces études de courte durée sont décrites comme suit.

- L'effet du lévomilnacipran sur les courants du canal hERG K⁺ a été étudié in vitro dans des cellules CHO-K1 qui exprimaient de manière stable le canal hERG. Le lévomilnacipran (à des concentrations micromolaires de 0,001, 0,01, 0,1, 1 et 10 µM) a produit une inhibition, proportionnelle à la concentration, de l'amplitude maximale du courant de queue (courant de désactivation), la concentration inhibitrice médiane (CI50) ayant été estimée à plus de 10 µM.

- L'effet du lévomilnacipran (à des concentrations micromolaires de 0,01, 0,1, 1 et 10 μM) sur la physiologie des potentiels d'action cardiaques a été évalué in vitro dans des préparations de fibres de Purkinje canines à 2 fréquences de stimulation, soit normale (1 Hz) et faible (0,33 Hz). Le lévomilnacipran n'a pas eu d'effet significatif sur les paramètres des potentiels d'action cardiaques à toutes les concentrations testées à la fréquence de stimulation normale (1 Hz). À la fréquence de stimulation faible (0,33 Hz), le lévomilnacipran a produit une augmentation statistiquement significative de la durée du potentiel d'action mesurée à 90 % de la repolarisation (APD90) (+ 19 msec; $p < 0,05$) à une concentration de 1 μM ainsi que de la durée du potentiel d'action mesurée à 70 % de la repolarisation (APD70) (+ 22 msec; $p < 0,01$) et de l'ADP90 (+ 37 msec; $p < 0,01$) à une concentration de 10 μM , en comparaison avec l'excipient témoin.
- Le lévomilnacipran a également été évalué par téléométrie chez des chiennes beagle conscientes. Les animaux ont reçu le lévomilnacipran (10 mg/kg/jour) par voie orale pendant 5 jours au cours de 3 séries d'expériences comportant une période d'élimination du médicament de 4 jours. La mesure des paramètres cardiovasculaires (tension artérielle, fréquence cardiaque, électrocardiogramme [ECG]) a été effectuée aux moments suivants : 3 jours avant le début de l'administration de la substance testée; après une dose unique (jour 1); et après 5 jours sous lévomilnacipran. Le lévomilnacipran a entraîné une augmentation significative de la fréquence cardiaque et de la tension artérielle diastolique (TAD) après une dose unique et au terme des 5 jours, comparativement à l'excipient témoin.
- L'effet de doses orales uniques de lévomilnacipran sur la fonction cardiovasculaire a été évalué in vivo chez des macaques de Buffon conscients. Les paramètres cardiovasculaires (tension artérielle, fréquence cardiaque, ECG) ont été évalués par téléométrie sur une période de 2 heures avant l'administration de la substance testée et sur une période de 24 heures après l'administration de la substance testée. Les doses de 5 et de 15 mg/kg de lévomilnacipran n'ont pas modifié de façon significative les intervalles QT ou QTc ni le complexe QRS pendant toute la période d'évaluation, mais la dose de 45 mg/kg a produit une augmentation significative des intervalles QT (jusqu'à 48 msec par rapport aux valeurs de départ) et QTc (jusqu'à 57 et 55 msec par rapport aux valeurs de départ, lorsque les intervalles QTc sont corrigés à l'aide des formules de Bazett et de Fridericia, respectivement). De plus, une légère augmentation de la durée du complexe QRS (jusqu'à 6 msec par rapport aux valeurs de départ) a été observée après l'administration du lévomilnacipran, et ce, pendant une période pouvant aller jusqu'à 6 heures. Comparativement à l'excipient témoin, le lévomilnacipran (aux doses de 5, de 15 et de 45 mg/kg) a causé des hausses modérées, mais statistiquement significatives, de la tension artérielle (moyenne, systolique et diastolique); la hausse maximale a été observée 30 minutes après l'administration du lévomilnacipran, et la tension artérielle est revenue à ses valeurs de départ après 4 heures. L'augmentation de la tension artérielle (de 15 à 21 mm Hg environ par rapport aux valeurs de départ) n'était pas liée à la dose. Aucun changement de la fréquence cardiaque qui serait nettement attribuable au médicament n'a été observé à des doses allant jusqu'à 45 mg/kg. Comparativement à la dose humaine de 120 mg, l'administration de 45 mg/kg de lévomilnacipran par voie orale à des singes a produit des concentrations plasmatiques plus de 20 fois supérieures.
- À des concentrations pertinentes sur le plan thérapeutique, le lévomilnacipran ne devrait pas avoir d'effet sur la fonction respiratoire. Toutefois, à des concentrations environ 26 fois supérieures à la dose clinique de 120 mg, le lévomilnacipran augmente la fréquence respiratoire, diminue le débit inspiratoire de pointe, diminue la durée de l'inspiration, diminue

la durée de l'expiration, diminue le volume courant, diminue le débit-volume et augmente l'indice de résistance des voies respiratoires chez le rat.

- Après une dose orale unique, le lévomitnacipran diminue l'activité motrice et la température corporelle chez le rat, et ce, à toutes les doses testées. À des doses élevées (de 6 à 66 fois la concentration plasmatique de la dose clinique de 120 mg), le lévomitnacipran diminue également le niveau d'éveil, modifie la posture et la démarche, et provoque une ptose palpébrale.

Toxicologie générale :

Les principales études de toxicologie comprenaient des études qui ont porté sur l'administration d'une dose unique ou de doses répétées à des rats et à des singes, des études de toxicologie génétique, des études de cancérogénicité de 2 ans chez des souris et des rats transgéniques, et des études de toxicologie pour la reproduction et le développement chez le rat et le lapin.

Dose unique

Le potentiel de toxicité du lévomitnacipran après l'administration d'une dose orale unique a été évalué chez le rat et la souris. Les principaux signes cliniques de toxicité aiguë étaient les tremblements et les convulsions. La dose létale approximative a été établie à 140 mg/kg chez la souris et à < 215 mg/kg chez le rat.

Doses multiples

Le potentiel de toxicité du lévomitnacipran a été évalué chez le rat et le singe jusqu'à 6 et 12 mois, respectivement.

Rats

Dans une étude de toxicité de 4 semaines, des rats ont reçu des doses de 0, 10, 35 ou 120 mg/kg/jour. La dose sans effet nocif observé (DSENO) a été établie à 10 mg/kg/jour en se basant sur la diminution du poids corporel et de la consommation de nourriture ainsi que sur l'hypertrophie hépatocellulaire centrolobulaire liée au traitement. Dans une étude de toxicité de 13 semaines, des rats ont reçu des doses de 0, 10, 35 ou 120 mg/kg/jour. Sur la base de l'hypertrophie hépatocellulaire centrolobulaire, la DSENO a été établie à 10 mg/kg/jour, ce qui correspond à une exposition chez l'animal équivalente à 0,4 fois l'exposition observée chez l'humain après l'administration d'une dose de 120 mg/jour de lévomitnacipran. Après l'administration de doses de 0, 10, 30, 120 (mâles) ou 100 mg/kg/jour (femmes) pendant 6 mois, la DSENO a été établie à 30 mg/kg/jour pour les mâles et à 100 mg/kg/jour pour les femelles en se basant sur la diminution de l'activité, du poids corporel et de la consommation de nourriture, sur l'augmentation du volume urinaire et du poids du foie, et sur une corrélation avec l'hypertrophie hépatocellulaire centrolobulaire minime ou légère. Les DSENO correspondent à des expositions chez l'animal 2 fois (mâles) et 14 fois (femelles) supérieures à celles observées chez l'humain à une dose de 120 mg/jour de lévomitnacipran.

Singes

Le potentiel de toxicité du lévomitnacipran après l'administration de doses orales répétées pendant 13 semaines et 12 mois a été évalué chez le macaque de Buffon à des doses allant jusqu'à 45 mg/kg/jour directement (sans augmentation graduelle) ou 90 mg/kg/jour en doses croissantes.

Dans une étude de toxicité de 13 semaines, des singes ont reçu des doses de 0, 5, 15 ou 45 mg/kg/jour. Des diminutions réversibles du poids corporel et de la consommation de nourriture ont été observées, et la DSENO était de 15 mg/kg/jour, une dose qui correspond à une exposition chez l'animal 2 fois supérieure à l'exposition observée chez l'humain après l'administration d'une dose de 120 mg/jour de lévomitnacipran. Dans une étude de toxicité de 12 mois, des singes ont reçu les doses croissantes de

lévomilnacipran suivantes : 0, 5/10, 15/30 mg/kg/jour ou 45/70/90 mg/kg/jour. Les doses croissantes ont toutes été administrées sur une période de 2 semaines. La DSENO a été établie à 15/30 mg/kg/jour en se basant sur les vomissements, la diminution de l'activité, l'altération des valeurs biochimiques cliniques (diminution du taux d'albumine, du rapport albumine/globuline et du taux de cholestérol, et augmentation de taux de gamma-glutamyl transpeptidase [GGT] et d'ALT) et l'augmentation du poids du foie, et sur une corrélation avec une hypertrophie hépatocellulaire panlobulaire minime et une vacuolisation minime ou légère des hépatocytes de la zone médiane. La DSENO correspond à une exposition chez l'animal 8 fois supérieure à celle observée chez l'humain à une dose de 120 mg/jour de lévomilnacipran.

Cancérogénicité :

Le potentiel cancérigène du lévomilnacipran a été évalué dans une étude de cancérogénicité de 6 mois chez des souris transgéniques Tg.rasH2 et dans une étude de cancérogénicité de 2 ans chez des rats.

Souris

Dans une étude de cancérogénicité de 6 mois, des souris transgéniques Tg.rasH2 ont reçu des doses de 0, 15, 50 ou 150 mg/kg/jour de lévomilnacipran par gavage oral. À l'exception d'une légère augmentation de l'incidence des hémangiosarcomes spléniques chez les mâles ayant reçu 150 mg/kg/jour (la plus forte dose testée), aucune augmentation de l'incidence des lésions néoplasiques causées par le lévomilnacipran n'a été observée. Les hémangiosarcomes spléniques sont parmi les tumeurs spontanées les plus fréquentes chez la souris transgénique Tg.rasH2. Si l'incidence observée dans cette étude est légèrement supérieure aux valeurs historiques relatives aux sujets témoins du centre d'étude, il reste qu'elle est comparable aux incidences de tumeurs spontanées rapportées dans la littérature pour cette espèce de souris transgénique. De plus, étant donné que cette légère augmentation de l'incidence des tumeurs spontanées de type courant s'est produite chez un seul des 2 sexes à l'étude, et compte tenu des autres évaluations du potentiel cancérigène et mutagène du lévomilnacipran, ces résultats ne sont pas considérés comme biologiquement significatifs dans l'évaluation du potentiel cancérigène.

Rats

Dans le cadre d'une étude de cancérogénicité de 2 ans, des rats ont reçu par gavage oral des doses de 0, 10, 30 ou 90 mg/kg/jour de lévomilnacipran. Les groupes de traitement ont présenté des taux de survie similaires, et aucune augmentation des lésions néoplasiques n'a été observée, ce qui indique que le lévomilnacipran n'est pas cancérigène.

Génotoxicité :

Le lévomilnacipran ne s'est pas révélé mutagène dans les tests in vitro d'une étude de mutagénicité bactérienne (test d'Ames) ni génotoxique dans une étude sur le lymphome chez la souris. Il n'a pas eu d'effets clastogènes au test in vivo du micronoyau chez le rat.

Toxicologie pour la reproduction et le développement :

Altération de la fertilité

Les effets potentiels du lévomilnacipran sur la fonction gonadique, le comportement d'accouplement, la capacité de reproduction et le début de la gestation ont été évalués chez le rat à des doses orales de 0, 10, 30 ou 100 mg/kg/jour. On a établi la DSENO à 100 mg/kg/jour en se basant sur la diminution du poids corporel et de la consommation de nourriture. Le lévomilnacipran n'a pas eu d'effets sur les paramètres de fertilité des mâles et des femelles.

Effets tératogènes

Les effets potentiels du lévomilnacipran sur le développement embryonnaire et fœtal ont été évalués chez le rat et le lapin à des doses orales de 0, 10, 30 ou 100 mg/kg/jour.

Dans les études sur le développement embryonnaire et fœtal chez le rat et le lapin, des diminutions du gain pondéral et de la consommation de nourriture ont été observées chez la mère. Chez les fœtus, une incidence accrue d'anomalies de l'ossification a été observée, mais cette incidence n'était pas significative sur le plan toxicologique. Chez les 2 espèces, la DSENO a été établie à 100 mg/kg/jour, une dose qui correspond chez le rat et le lapin à une exposition 9 fois et 4 fois supérieure, respectivement, à celle observée chez l'humain à une dose de 120 mg/jour de lévomilnacipran.

RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

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

Pr **FETZIMA**[®]

capsules de lévomilnacipran à libération prolongée

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre **FETZIMA** 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 **FETZIMA** sont disponibles.

Pourquoi utilise-t-on FETZIMA?

FETZIMA est utilisé chez l'adulte pour soulager les symptômes de :

- dépression (tristesse, changements dans l'appétit ou le poids, difficulté à se concentrer ou à dormir, perte d'intérêt pour les activités habituelles, douleurs et courbatures inexplicables, sensation de fatigue, maux de tête ou idées suicidaires).

Comment FETZIMA agit-il?

FETZIMA appartient à une classe de médicaments appelés « inhibiteurs du recaptage de la sérotonine et de la noradrénaline » (IRSN). On croit que ce médicament agit en exerçant un effet sur 2 substances chimiques qui sont naturellement présentes dans le cerveau : la sérotonine et la noradrénaline.

Quels sont les ingrédients de FETZIMA?

Ingrédient médicamenteux : lévomilnacipran (sous forme de chlorhydrate de lévomilnacipran).

Ingrédients non médicamenteux : éthylcellulose, hypromellose, oxyde de fer noir, oxyde de fer rouge (capsules de 80 mg et de 120 mg seulement), oxyde de fer jaune (capsules de 20 mg et de 40 mg seulement), povidone, gomme laque, sphères de sucre, talc, dioxyde de titane, citrate de triéthyle.

FETZIMA se présente sous la ou les formes pharmaceutiques suivantes :

Capsules : 20 mg, 40 mg, 80 mg et 120 mg.

N'utilisez pas FETZIMA dans les cas suivants :

- Vous êtes allergique au lévomilnacipran, au milnacipran ou à l'un des autres ingrédients de FETZIMA (voir la rubrique **Quels sont les ingrédients de FETZIMA?**).
- Vous prenez un médicament appelé « inhibiteur de la monoamine-oxydase » (IMAO). Consultez votre professionnel de la santé si vous ne savez pas si vous prenez un inhibiteur de la monoamine-oxydase, y compris l'antibiotique appelé linézolide et le bleu de méthylène.
 - Ne prenez pas un inhibiteur de la monoamine-oxydase dans les 2 semaines après la fin d'un traitement par FETZIMA, à moins que votre professionnel de la santé vous y autorise.

- Ne commencez pas à prendre FETZIMA si vous avez cessé un traitement par un inhibiteur de la monoamine-oxydase au cours des 2 dernières semaines, sauf si votre professionnel de la santé vous y autorise.
- Vous avez ou avez déjà eu un des problèmes de santé suivants :
 - crise cardiaque récente ou insuffisance cardiaque grave;
 - battements de cœur très rapides ou tension artérielle élevée qui n'est pas maîtrisée;
 - antécédents d'accident vasculaire cérébral.

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

- si vous prenez d'autres médicaments;
- si vous avez récemment subi une fracture osseuse, si vous souffrez d'ostéoporose ou si vous présentez des facteurs de risque d'ostéoporose;
- si vous avez des antécédents d'hypertension (tension artérielle élevée) ou de battements de cœur anormalement rapides;
- si vous avez des antécédents de problèmes médicaux, comme des troubles cardiaques, des convulsions ou des problèmes de reins;
- si vous avez des antécédents d'abus de médicaments ou de drogues. Votre professionnel de la santé pourrait surveiller votre prise de FETZIMA afin de déceler tout signe de mauvais usage ou d'abus du médicament pendant votre traitement;
- si vous êtes diabétique et prenez de l'insuline ou d'autres médicaments pour abaisser votre glycémie (taux de sucre dans le sang). FETZIMA pourrait avoir un effet sur la glycémie. Surveillez étroitement votre glycémie pendant la prise de ce médicament;
- si vous avez des antécédents de troubles urinaires;
- si vous avez un trouble de coagulation ou si votre taux de plaquettes dans le sang est faible;
- si vous avez des antécédents de faible taux de sodium dans le sang;
- si vous avez une affection qui augmente de façon anormale la pression dans vos yeux, comme un glaucome;
- si vous avez des antécédents familiaux de manie ou de trouble bipolaire;
- si vous avez des antécédents de problèmes sexuels.

Autres mises en garde

Ne cessez pas de prendre FETZIMA sans d'abord en parler avec votre professionnel de la santé.

Cesser brusquement le traitement par FETZIMA peut entraîner l'apparition de symptômes, dont les suivants :

- anxiété, irritabilité, humeur euphorique ou dépressive, impatience ou somnolence;

- maux de tête, sueurs, nausées, étourdissements;
- sensations de décharge électrique, tremblements, confusion.

Si l'on décide qu'il est préférable que vous cessiez de prendre FETZIMA, votre professionnel de la santé diminuera votre dose de façon sûre et graduelle.

FETZIMA peut causer des effets secondaires graves, y compris les suivants :

- **Apparition ou aggravation de problèmes émotifs ou comportementaux :**
 - Lorsque vous commencez à prendre FETZIMA ou lors de l'ajustement de la dose, vous pourriez vous sentir moins bien plutôt que mieux qu'auparavant, ce qui pourrait se traduire par l'apparition ou l'aggravation d'un sentiment d'anxiété, d'une hostilité, d'une agitation ou d'une impulsivité.
 - Pendant votre traitement, il est important que vous discutiez régulièrement de ce que vous ressentez avec votre professionnel de la santé.
 - Parler de votre dépression à un parent ou à un ami ou une amie proche pourrait vous aider. Demandez-lui de lire le présent feuillet. Vous pourriez demander à cette personne de vous dire :
 - si elle pense que votre dépression s'aggrave;
 - si un changement dans votre comportement l'inquiète.
 - Si votre dépression s'aggrave ou si vous observez des changements dans votre comportement, continuez de prendre FETZIMA et informez-en **immédiatement** votre professionnel de la santé.
 - Si, à quelque moment que ce soit, vous songez à vous faire du mal, à vous suicider, ou à faire du mal ou à enlever la vie à quelqu'un d'autre, informez-en votre professionnel de la santé ou rendez-vous à l'hôpital **immédiatement**. Dans un tel cas, une surveillance étroite par un professionnel de la santé est nécessaire.
- **Toxicité sérotoninergique (également appelée syndrome sérotoninergique) :** FETZIMA peut causer une toxicité sérotoninergique, une affection rare, mais potentiellement mortelle qui peut entraîner de graves changements au niveau du fonctionnement du cerveau, des muscles et de l'appareil digestif. Une toxicité sérotoninergique peut se développer si vous prenez FETZIMA en même temps que certains antidépresseurs ou médicaments contre la migraine.

Les symptômes de toxicité sérotoninergique comprennent les suivants :

- fièvre, sueurs, frissons, diarrhée, nausées, vomissements;
 - tremblements, secousses, contractions ou raideurs musculaires, réflexes exagérés, perte de coordination;
 - battements de cœur rapides, modifications de la tension artérielle;
 - confusion, agitation, impatience, hallucinations, sautes d'humeur, perte de conscience et coma.
- **Hypertension** (tension artérielle élevée) : Si vous souffrez d'hypertension, celle-ci doit être maîtrisée avant que vous commenciez à prendre FETZIMA.

- **Tachycardie** (battements de cœur anormalement rapides) : Si vous présentez des troubles cardiaques, y compris des battements de cœur anormalement rapides, ceux-ci doivent être traités avant que vous commenciez à prendre FETZIMA.
- **Problèmes urinaires** : FETZIMA peut causer des problèmes urinaires, dont une diminution du débit urinaire et une incapacité à uriner. Ces problèmes touchent principalement les hommes.
- **Hyponatrémie** (faible taux de sodium dans le sang) : FETZIMA peut abaisser le taux de sodium dans le sang. Cette affection peut être grave et même causer la mort. Le risque d'hyponatrémie pourrait être plus élevé chez les personnes âgées.
- **Convulsions**
- **Glaucome à angle fermé** : Il s'agit d'une maladie caractérisée par une douleur aux yeux causée par une augmentation de la pression à l'intérieur de l'œil. De nombreux antidépresseurs, dont FETZIMA, pourraient causer un glaucome à angle fermé. Informez sans tarder votre professionnel de la santé de tout changement dans votre vision ou de toute douleur aux yeux.
- **Manie ou hypomanie** : FETZIMA peut provoquer des épisodes de manie, particulièrement si vous avez des antécédents de manie ou de trouble bipolaire.

Voir le tableau intitulé **Effets secondaires graves et mesures à prendre** ci-dessous pour de plus amples renseignements sur ces réactions et d'autres effets secondaires graves.

Augmentation du risque de saignements : Prendre FETZIMA avec de l'acide acétylsalicylique (AAS ou aspirine), un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) (p. ex., ibuprofène, célécoxib, naproxène), de la warfarine ou un autre anticoagulant pourrait augmenter le risque de saignements, et notamment les risques suivants :

- saignements gastro-intestinaux, qui peuvent se produire n'importe où le long du tube digestif, de la bouche à l'anus. Les symptômes de saignements gastro-intestinaux comprennent la présence de sang dans les vomissements, des selles noires et visqueuses, et du sang rouge vif dans les selles ou s'écoulant de l'anus;
- saignements sous la peau, ou ecchymoses (« bleus »);
- saignements de nez;
- hémorragies (perte de sang à l'intérieur ou à l'extérieur du corps), qui peuvent être mortelles.

Si vous présentez des ecchymoses ou des saignements inhabituels, informez-en **immédiatement** votre professionnel de la santé.

Augmentation du risque de fracture : Prendre FETZIMA pourrait augmenter le risque que vous vous fracturiez un os si vous êtes une personne âgée, atteinte d'ostéoporose ou présentant d'autres facteurs de risque importants de fracture. Vous devriez prendre bien soin d'éviter les chutes, particulièrement si vous avez des étourdissements ou si votre tension artérielle est basse.

Conduite de véhicules et utilisation de machines : Avant d'entreprendre une tâche qui demande une attention particulière, attendez de voir comment vous répondez au traitement par FETZIMA.

Enfants et adolescents : FETZIMA ne doit pas être administré aux enfants et aux adolescents âgés de moins de 18 ans.

Grossesse :

- Si vous devenez enceinte pendant que vous prenez FETZIMA, informez-en votre professionnel de la santé **immédiatement**. Il est très important que vous ne cessiez **pas** de prendre FETZIMA sans consulter d'abord votre professionnel de la santé.
- Si vous êtes enceinte, votre professionnel de la santé déterminera si FETZIMA vous convient. Il discutera également avec vous du risque de complications après l'accouchement si vous prenez le médicament pendant votre grossesse.
- Si vous prenez FETZIMA vers la fin de votre grossesse, vous pourriez présenter un plus grand risque de saignements vaginaux abondants peu après l'accouchement.
- Si FETZIMA vous a été prescrit durant votre grossesse, soyez prête à consulter un médecin immédiatement si votre nouveau-né :
 - a de la difficulté à respirer ou à s'alimenter;
 - présente une raideur musculaire ou une absence de tonus musculaire (comme s'il était une poupée de chiffon);
 - a des convulsions;
 - tremble (est agité);
 - pleure sans arrêt.

Allaitement : On ignore si FETZIMA peut passer dans le lait maternel et nuire à votre bébé. Consultez votre professionnel de la santé pour savoir comment nourrir votre bébé tout en prenant FETZIMA.

Examens et analyses : Votre professionnel de la santé pourrait demander des analyses, y compris des analyses de sang, avant que vous commenciez à prendre FETZIMA, puis régulièrement au cours de votre traitement. Ces analyses permettront de surveiller :

- votre tension artérielle;
- votre fréquence cardiaque;
- votre taux de cholestérol (un type de gras) sanguin;
- votre glycémie (taux de sucre dans le sang).

De plus, votre professionnel de la santé vous surveillera étroitement pendant votre traitement par FETZIMA afin de déceler tout changement dans votre comportement ou vos émotions, ou toute idée suicidaire.

En fonction des résultats de vos analyses, votre professionnel de la santé pourrait ajuster votre dose ou interrompre votre traitement par FETZIMA.

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 graves

Ne prenez pas FETZIMA si vous :

- prenez ou avez pris récemment (dans les 14 derniers jours) un inhibiteur de la monoamine-oxydase (IMAO) comme la phénelzine, la tranylcypromine, le moclobémide, le linézolide, le bleu de méthylène, l'isocarboxazide ou l'isoniazide, car vous pourriez présenter des effets secondaires graves.

Prendre FETZIMA en même temps que l'un ou l'autre de ces médicaments pourrait causer des interactions médicamenteuses graves. Dans le doute, consultez votre professionnel de la santé.

Les produits ci-dessous pourraient interagir avec FETZIMA :

- d'autres antidépresseurs;
- d'autres médicaments qui ont un effet sur la sérotonine, comme le lithium, le linézolide, la sibutramine, le tryptophane, les triptans et le millepertuis (herbe de Saint-Jean);
- certains médicaments susceptibles d'avoir des effets sur la coagulation du sang et d'augmenter le risque de saignements, comme les anticoagulants (médicaments qui éclaircissent le sang) administrés par voie orale (p. ex., warfarine, dabigatran), l'acide acétylsalicylique (AAS ou aspirine) et d'autres anti-inflammatoires non stéroïdiens (p. ex., ibuprofène, célécoxib, naproxène);
- certains médicaments contre la douleur, comme le fentanyl (utilisé en anesthésie ou pour traiter la douleur chronique), le tramadol, le tapentadol, la mépéridine, la méthadone et la pentazocine;
- certains médicaments contre la toux, comme le dextrométhorphan;
- le kétoconazole, un médicament contre les infections fongiques (à champignons);
- les médicaments qui servent à traiter l'hypertension, comme la clonidine, le méthyldopa et les diurétiques (médicaments qui aident l'organisme à éliminer l'eau).

Comme c'est le cas pour les autres médicaments qui agissent sur le cerveau, la consommation d'alcool n'est pas recommandée pendant le traitement par FETZIMA.

Comment FETZIMA s'administre-t-il?

- Il faut prendre FETZIMA 1 fois par jour, avec ou sans nourriture. La capsule doit être avalée entière. Ne pas l'ouvrir ni la mâcher ou l'écraser.

Dose habituelle

- Prenez FETZIMA exactement comme votre professionnel de la santé vous l'a indiqué.
- Ne modifiez jamais votre dose sans consulter d'abord votre professionnel de la santé.
- Ne cessez pas de prendre FETZIMA sans en parler d'abord avec votre professionnel de la santé.

Surdose

Si vous pensez qu'une personne dont vous vous occupez ou que vous-même avez pris ou reçu une trop grande quantité de FETZIMA, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

Dose omise

Si vous omettez une dose et que vous vous en rendez compte à peine quelques heures plus tard, prenez-la immédiatement. Toutefois, s'il est presque temps de prendre la dose suivante, sautez la dose omise et prenez la dose suivante au moment prévu. Ne prenez jamais 2 doses en même temps.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à FETZIMA?

Lorsque vous prenez FETZIMA, 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.

Les effets secondaires du médicament pourraient comprendre :

- nausées;
- problèmes sexuels;
- transpiration abondante;
- constipation;
- flatulences;
- difficulté à dormir;
- vomissements;
- sécheresse de la bouche;
- douleurs abdominales;
- mal de gorge ou écoulement nasal;
- bouffées de chaleur;
- perte d'appétit;
- sécheresse des yeux;
- sensation de soif;
- maux de tête;
- picotements dans les mains ou les pieds;
- grincement de dents;
- perte de poids;
- saignements de nez.

FETZIMA peut causer des résultats anormaux aux analyses de sang. Votre professionnel de la santé décidera quand faire des analyses de sang et en interprétera les résultats.

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme ou effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
FRÉQUENT			
Hypertension (tension artérielle élevée) : essoufflement, fatigue, étourdissements ou évanouissement, douleur ou sensation de pression dans la poitrine, enflure des chevilles et des jambes, coloration bleutée des lèvres et de la peau, pouls rapide ou palpitations		✓	
Problèmes urinaires : diminution du débit urinaire ou incapacité à uriner		✓	
Éruption cutanée sans autres symptômes		✓	
Tachycardie (battements de cœur anormalement rapides)		✓	
PEU FRÉQUENT			
Urticaire		✓	
Manie ou hypomanie : humeur euphorique ou irritable, diminution du besoin de dormir, pensées qui se bousculent		✓	
RARE			
Glaucome à angle fermé (douleur aux yeux causée par une augmentation de la pression à l'intérieur de l'œil) : vision floue, halos autour des sources de lumière, douleur et rougeur aux yeux, nausées et vomissements, maux de tête intenses		✓	
Convulsions : perte de conscience accompagnée de tremblements incontrôlables			✓

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme ou effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
FRÉQUENCE INCONNUE			
Réactions allergiques : rougeur de la peau, urticaire, démangeaisons, enflure des lèvres, du visage, de la langue ou de la gorge, difficulté à respirer, respiration sifflante, essoufflement, éruptions cutanées, ampoules sur la peau, lésions ou douleur dans la bouche ou les yeux			✓
Hyponatrémie (faible taux de sodium dans le sang) : fatigue, faiblesse ou confusion avec douleur, raideur ou manque de coordination musculaires, convulsions et coma		✓	
Apparition ou aggravation de problèmes émotifs ou comportementaux : <ul style="list-style-type: none"> • grandes agitation ou impatience • agressivité • colère ou violence • anxiété • impulsivité dangereuse • idées d'actes violents contre les autres (vouloir faire du mal à autrui) • idées suicidaires ou de mort 		✓	
Toxicité sérotoninergique : réaction qui peut causer de l'agitation ou de l'impatience, des bouffées de chaleur, des contractions musculaires, des mouvements involontaires des yeux, une transpiration abondante, une augmentation de la température corporelle (> 38 °C) ou une rigidité musculaire			✓
Thrombocytopenie (faible taux de plaquettes dans le sang) : ecchymoses ou saignements		✓	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme ou effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
inhabituels de la peau ou d'autres régions			

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 (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

Gardez à une température de 15 à 30 °C.

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

Pour en savoir plus sur FETZIMA :

- 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 (www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html) ou le site Web du fabricant www.allergan.ca, ou peut être obtenu en communiquant avec Allergan Inc. au 1-800-668-6424.

Le présent feuillet a été rédigé par Allergan Inc.

Dernière révision : 19 novembre 2021

FETZIMA® est une marque déposée de Pierre Fabre Médicament S.A.S., utilisée sous licence par Allergan Inc.

©2021 Allergan. Tous droits réservés.