

Monographie du produit
Avec Renseignements destinés aux patient·e·s

Pr**ZURZUVAE**^{EMC}

Capsules de zuranolone

Capsules à libération immédiate

Voie orale

20 mg, 25 mg et 30 mg de zuranolone

Autres antidépresseurs

Biogen Canada Inc.
3300 Bloor Street West, West Tower
Toronto (Ontario) M8X 2X2

Date d'approbation :
2025-12-05

Numéro de contrôle : 290103
© Biogen 2025. Tous droits réservés.

Table des matières

Certaines sections ou sous-sections qui ne s'appliquaient pas au moment de la plus récente monographie de produit autorisée ne sont pas indiquées.

Table des matières	2
Partie 1 : Renseignements destinés aux professionnels de la santé	4
1. Indications	4
1.1. Pédiatrie	4
1.2. Gériatrie	4
2. Contre-indications	4
3. Encadré sur les mises en garde et précautions importantes	4
4. Posologie et administration	5
4.1. Considérations posologiques.....	5
4.2. Posologie recommandée et ajustement posologique	6
4.4. Administration.....	7
4.5. Dose oubliée.....	7
5. Surdose	7
6. Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement	8
7. Mises en garde et précautions	9
Dépendance, tolérance et risque d'abus	9
Conduite et utilisation de machines	9
Système nerveux.....	10
Fonction psychiatrique	11
Santé reproductive	12
7.1. Populations particulières.....	12
7.1.1. Grossesse	12
7.1.2. Allaitement.....	13
7.1.3. Enfants et adolescents	13
7.1.4. Personnes âgées.....	13
8. Effets indésirables	14
8.1. Aperçu des effets indésirables	14

8.2.	Effets indésirables observés au cours des études cliniques	14
8.3.	Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques	16
8.4.	Résultats anormaux aux examens de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives	17
8.5.	Effets indésirables observés après la commercialisation	17
9.	Interactions médicamenteuses.....	17
9.1.	Interactions médicamenteuses graves	17
9.2.	Aperçu des interactions médicamenteuses	17
9.3.	Interactions médicament-comportement.....	18
9.4.	Interactions médicament-médicament.....	18
9.5.	Interactions médicament-aliment.....	19
9.6.	Interactions médicament-plante médicinale	19
9.7.	Interactions médicament-examens de laboratoire	19
10.	Pharmacologie clinique	19
10.1.	Mode d'action	19
10.2.	Pharmacodynamie.....	19
10.3.	Pharmacocinétique	22
11.	Conservation, stabilité et mise au rebut	24
	Partie 2 : Renseignements scientifiques	25
13.	Renseignements pharmaceutiques.....	25
14.	Études cliniques	25
14.1.	Études cliniques par indication.....	25
16.	Toxicologie non clinique.....	29
	Renseignements destinés aux patient·e·s.....	32

Partie 1 : Renseignements destinés aux professionnels de la santé

1. Indications

ZURZUVAE (zuranolone) est indiqué pour :

- le traitement de la dépression post-partum (DPP) modérée ou grave chez les adultes après l'accouchement.

L'innocuité et l'efficacité de ZURZUVAE n'ont été étudiées que dans le cadre d'un traitement unique de 14 jours avec une période de suivi de 31 jours (voir [14.1 Études cliniques par indication](#)).

Aucune donnée n'est disponible concernant un retraitement par zuranolone en cas de rechute.

1.1. Pédiatrie

Pédiatrie (< 18 ans) : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada.

1.2. Gériatrie

Gériatrie (> 65 ans) : la DPP est une affection associée à la grossesse; il n'existe aucune expérience gériatrique avec ZURZUVAE chez les patients atteints de DPP.

2. Contre-indications

ZURZUVAE est contre-indiqué dans les cas suivants :

- Patientes hypersensibles à ce médicament ou à tout ingrédient de la formulation, notamment tout ingrédient non médicinal ou composant du contenant. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, veuillez consulter la section [6 Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement](#).
- Femmes enceintes (voir [7.1.1 Grossesse](#)).

3. Encadré sur les mises en garde et précautions importantes

Dépendance, abus et mésusage :

L'utilisation de ZURZUVAE peut entraîner un abus, un mésusage, une dépendance, une dépendance physique et des réactions de sevrage (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Dépendance, tolérance et risque d'abus](#)). L'abus et le mésusage peuvent entraîner une surdose ou la mort, surtout lorsqu'ils sont associés à d'autres médicaments dépresseurs du système nerveux central (SNC) tels que les benzodiazépines, les opioïdes, l'alcool ou les drogues illicites.

- Évaluez le risque de chaque patient avant de prescrire ZURZUVAE.
- Surveillez régulièrement toutes les patientes afin de détecter l'apparition de ces comportements ou affections.
- ZURZUVAE doit être conservé en lieu sûr afin d'éviter tout vol ou mésusage.

Altération de la vigilance et de la coordination motrice :

ZURZUVAE peut entraîner une altération des performances psychomotrices, ce qui peut augmenter le risque d'accidents lors de la conduite, de l'utilisation de machines ou d'autres activités nécessitant de la vigilance ou une coordination physique, comme s'occuper d'enfants.

- Il convient d'avertir les patientes de ne pas conduire, d'utiliser de machines et de ne pas se

livrer à d'autres activités potentiellement dangereuses pendant au moins 12 heures après la prise de chaque dose de ZURZUVAE, et ce, pendant toute la durée du traitement de 14 jours.

- Si la patiente s'occupe de son enfant, elle devrait envisager de prévoir une autre solution de garde jusqu'à ce qu'elle comprenne la façon dont le médicament l'affecte, car celui-ci peut altérer sa capacité à prendre soin de son enfant.
- Il convient d'avertir les patientes que l'altération peut persister au-delà de 12 heures chez certaines personnes et que les patientes peuvent ne pas être en mesure d'évaluer de manière fiable leur propre niveau d'altération (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Conduite et utilisation de machines](#)).
- Il convient d'avertir les patientes que les effets dépresseurs du SNC du ZURZUVAE sont amplifiés lorsqu'il est pris avec d'autres dépresseurs du SNC, ce qui peut augmenter la gravité de l'altération des performances psychomotrices et des effets sédatifs du ZURZUVAE. Si l'utilisation concomitante avec un autre dépresseur du SNC (par exemple, alcool, benzodiazépines, opioïdes) ne peut être évitée, une réduction de la dose de ZURZUVAE peut être nécessaire (voir [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique](#)).

Pensées et comportements suicidaires :

Les antidépresseurs ont augmenté le risque de pensées et de comportements suicidaires chez les patients pédiatriques et les jeunes adultes lors d'essais cliniques à court terme.

- Surveillez étroitement tous les patientes traitées par antidépresseurs afin de détecter toute aggravation clinique et l'apparition de signes d'agitation et/ou de pensées et comportements suicidaires.
- ZURZUVAE n'est pas indiqué pour un usage pédiatrique (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction psychiatrique, Association potentielle avec des changements comportementaux et émotionnels, y compris l'automutilation](#); et [7.1.3 Enfants et adolescents](#)).

4. Posologie et administration

4.1. Considérations posologiques

- Des ajustements posologiques sont recommandés chez les patientes présentant une insuffisance rénale modérée ou grave (voir [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique](#)).
- Des ajustements posologiques sont recommandés chez les patientes présentant une insuffisance hépatique grave (voir [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique](#)).
- Zuranolone est métabolisée par le CYP3A. L'utilisation concomitante avec des inducteurs du CYP3A doit être évitée (VOIR [9.4 Interactions médicament-médicament](#)). Des ajustements posologiques sont recommandés en cas d'utilisation concomitante avec de puissants inhibiteurs du CYP3A (voir [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique](#)).
- Il n'est pas recommandé de renouveler le traitement par ZURZUVAE. Ceci est basé sur ses effets dépresseurs du SNC, son potentiel d'abus et le manque de données d'efficacité et d'innocuité au-delà d'un seul traitement de 14 jours avec une période de suivi de 31 jours (voir [7 Mises en garde et précautions, Dépendance, tolérance et risque d'abus](#); [7 Mises en garde et précautions, Effet dépresseur du SNC](#); et [8 Effets indésirables](#)).
- Lors des essais cliniques, la plupart des patientes ont reçu ZURZUVAE en monothérapie tandis que d'autres ont continué leur traitement antidépresseur oral de référence stable (au moins 30 jours

avant le début du traitement par ZURZUVAE); cependant, les essais n'ont pas été conçus ni dimensionnés pour comparer ZURZUVAE à un placebo en tant que thérapie adjuvante chez les patientes présentant une réponse inadéquate à un traitement antidépresseur (voir [14.1 Études cliniques par indication](#)).

- La prudence est de mise lorsque ZURZUVAE est administré en association avec d'autres dépresseurs du SNC, tels que les benzodiazépines, en raison du risque d'effets indésirables additifs. Si l'utilisation concomitante avec un autre dépresseur du SNC est inévitable, une réduction de la dose doit être envisagée lorsque l'utilisation concomitante avec un dépresseur du SNC est nécessaire (voir [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique](#) et [9 Interactions médicamenteuses](#)).

4.2. Posologie recommandée et ajustement posologique

- La dose recommandée de ZURZUVAE est de 50 mg (deux capsules de 25 mg) à prendre par voie orale, une fois par jour pendant 14 jours en un schéma thérapeutique unique.
- La dose de ZURZUVAE peut être réduite à 40 mg (deux capsules de 20 mg) par voie orale une fois par jour, pendant la période restante des 14 jours si la patiente ne tolère pas la dose de 50 mg (voir [7 Mises en garde et précautions, Effets des dépresseurs du SNC](#)).
- Si l'arrêt de la dose est nécessaire, le traitement unique de 14 jours peut être arrêté sans réduction progressive (voir [7 Mises en garde et précautions, Dépendance, tolérance et risque d'abus](#)).
- *Patientes atteintes d'insuffisance rénale* : la dose recommandée chez les patientes présentant une insuffisance rénale modérée (débit de filtration glomérulaire estimé [DFGe] de 30 à 59 mL/min/1,73 m²) ou une insuffisance rénale grave (DFGe < 30 mL/min/1,73 m² et sans nécessiter de dialyse) est de 30 mg par voie orale, une fois par jour, pendant la période de traitement de 14 jours. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patientes présentant une insuffisance rénale légère (DFGe de 60 à 89 mL/min/1,73 m²) (voir [10.3 Pharmacocinétique, Insuffisance rénale](#)).
- *Patientes atteintes d'insuffisance hépatique* : la dose recommandée chez les patientes présentant une insuffisance hépatique grave (classe C selon la classification de Child-Pugh) est de 30 mg par voie orale, une fois par jour, pendant la période de traitement de 14 jours. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patientes présentant une insuffisance hépatique légère (classe A selon la classification de Child-Pugh) ou modérée (classe B selon la classification de Child-Pugh) (voir [10.3 Pharmacocinétique, Insuffisance hépatique](#)).
- *Utilisation concomitante avec un médicament dépresseur du SNC* : lorsque l'utilisation concomitante avec un médicament dépresseur du SNC est inévitable, envisager une réduction de la dose en tenant compte de l'utilisation spécifique du dépresseur du SNC et de l'évaluation clinique de la patiente (voir les sections [7 Mises en garde et précautions, Système nerveux](#) et [9.4 Interactions médicament-médicament](#)).
- *Utilisation concomitante avec de puissants inhibiteurs du CYP3A* : la dose recommandée est de 30 mg par voie orale, une fois par jour pendant la période de traitement de 14 jours en cas d'utilisation concomitante avec des inhibiteurs puissants du CYP3A. L'effet de la co-administration avec des inhibiteurs modérés ou faibles du CYP3A n'a pas été étudié; par conséquent, la prudence est de mise et aucun ajustement posologique spécifique ne peut être recommandé. Le

pamplemousse étant un inhibiteur modéré du CYP3A, les aliments ou les boissons contenant du pamplemousse doivent être évités pendant la prise de ZURZUVAE (voir [9.4 Interactions médicament-médicament](#)).

- *Enfants et adolescents (moins de 18 ans)* : l'innocuité et l'efficacité de ZURZUVAE chez les femmes postpubères âgées de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible. Aucune utilisation pertinente de ZURZUVAE chez les filles prépubères n'a été identifiée.
- *Personnes âgées (plus de 65 ans)* : il n'existe pas d'utilisation pertinente de ZURZUVAE chez les patientes âgées de 65 ans ou plus.

4.4. Administration

ZURZUVAE doit être pris par voie orale une fois par jour, le soir, à peu près à la même heure chaque jour.

ZURZUVAE doit être pris avec des aliments contenant des matières grasses, soit au cours d'un repas, soit au cours d'une collation (par exemple, des noix, de l'avocat, des œufs, du fromage), afin de garantir une absorption correcte du médicament (voir la section [10.3 Pharmacocinétique, Absorption](#)).

Les capsules doivent être avalées entières, et ne doivent pas être ouvertes, écrasées ou mâchées.

4.5. Dose oubliée

Si une patiente oublie de prendre une dose de ZURZUVAE, on doit l'informer de sauter la dose oubliée et de prendre la dose suivante à l'heure habituelle, le lendemain. La patiente ne doit pas prendre de capsule supplémentaire le même jour pour compenser la dose oubliée. Continuez à prendre ZURZUVAE, une fois par jour, jusqu'à la fin du reste du traitement de 14 jours.

5. Surdose

Un cas de surdose intentionnelle à la zuranolone a été signalé au cours des essais cliniques préalables à la mise sur le marché. La patiente a pris 330 mg (6,5 fois la dose maximale recommandée chez l'humain) de zuranolone et se serait retrouvée avec une altération de l'état de conscience. L'incident s'est résolu le lendemain matin, après un traitement par liquides intraveineux.

Une surdose de ZURZUVAE peut entraîner des effets dépressifs excessifs sur le SNC (voir 7 Mises en garde et précautions, Système nerveux). [Neurologic](#)

Il n'existe pas d'antidote spécifique en cas de surdose de ZURZUVAE. Des mesures de soutien appropriées en fonction de l'état clinique de la patiente doivent être adoptées.

Pour obtenir l'information la plus récente pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région ou avec le numéro sans frais de Santé Canada, 1-844 POISON-X (1-844-764-7669).

6. Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement

Tableau 1 – Formes posologiques, teneurs et composition

Voie d'administration	Forme posologique/teneur/composition	Ingrédients non médicinaux
Orale	Capsules à libération immédiate / 20 mg, 25 mg, 30 mg	Contenu des capsules : Cellulose microcristalline; croscarmellose sodique, mannitol; dioxyde de silicium colloïdal; fumarate de stéaryle sodique; silice colloïdale anhydre. Enveloppe de la capsule : Dioxyde de titane, gélatine, oxyde de fer jaune et oxyde de fer rouge. Impression sur la capsule (encre noire) : Hydroxyde d'ammonium, oxyde de fer noir, propylène glycol et vernis gomme laque.

Description

Capsules à libération immédiate ZURZUVAE

20 mg

Capsules : capsules de taille 1 avec une coiffe orange clair et un corps ivoire à jaune clair, portant l'inscription « S-217 20 mg » à l'encre noire. Les capsules sont remplies d'une poudre blanche à blanc cassé.

Emballage : flacon en polyéthylène haute densité (PEHD) avec fermeture de protection à l'épreuve des enfants contenant 14 ou 28 capsules dures

25 mg

Capsules : capsule de taille 1 avec une coiffe orange clair et un corps orange clair, portant l'inscription « S-217 25 mg » à l'encre noire. Les capsules sont remplies d'une poudre blanche à blanc cassé.

Emballage : flacon en polyéthylène haute densité (PEHD) avec fermeture de protection à l'épreuve des enfants contenant 14 ou 28 capsules dures

30 mg

Capsules : capsule de taille 1 avec une coiffe orange et un corps orange clair, portant l'inscription « S-217 30 mg » à l'encre noire. Les capsules sont remplies d'une poudre blanche à blanc cassé.

Emballage : flacon en polyéthylène haute densité (PEHD) avec fermeture de protection à l'épreuve des enfants contenant 14 capsules dures

Certains formats pourraient ne pas être mis sur le marché.

7. Mises en garde et précautions

Dépendance, tolérance et risque d'abus

ZURZUVAE présente un potentiel d'abus et de dépendance physique, comportant des risques associés de mésusage et de troubles liés à l'usage de substances.

Le potentiel d'abus du ZURZUVAE a été démontré dans une étude clinique menée auprès d'utilisateurs récréatifs de dépresseurs du SNC. Cette étude a montré que le ZURZUVAE a un potentiel d'abus dose-dépendant supérieur à celui du placebo et comparable à celui de la benzodiazépine alprazolam (voir [10.2 Pharmacodynamie, Potentiel d'abus](#)). Tout au long du programme de développement clinique de ZURZUVAE, des effets indésirables dose-dépendants et potentiellement liés à un usage abusif, notamment une humeur euphorique, une sensation d'ivresse et une somnolence, ont été signalés. Un cas de surdose intentionnelle a été signalé, dans lequel une participante à une étude sur le trouble dépressif majeur (TDM) a consommé 6,5 fois la dose maximale recommandée, ce qui a entraîné une hospitalisation pour altération de l'état de conscience.

ZURZUVAE peut engendrer une dépendance physique, qui peut entraîner une réaction de sevrage en cas d'arrêt brutal. Lors d'une étude menée sur des sujets sains, l'arrêt brutal du ZURZUVAE après 5 à 7 jours d'exposition à des doses thérapeutiques et supratherapeutiques a entraîné des effets indésirables légers à modérés, notamment insomnie, palpitations, cauchemars, paranoïa, nausées, hyperhidrose et diminution de l'appétit. Les crises convulsives sont une manifestation grave connue du sevrage des agents GABAergiques. Le risque de développer une dépendance physique et un syndrome de sevrage à des doses supérieures aux doses recommandées ou une durée d'utilisation plus longue n'a pas été évalué dans les études cliniques. Cependant, des études non cliniques chez les chiens ont montré que l'arrêt brutal du ZURZUVAE après 14 jours d'expositions élevées était associé à des convulsions et à des décès potentiels liés au sevrage (voir [16 Toxicologie non clinique](#)).

Les patientes doivent être surveillées afin de détecter tout signe ou symptôme d'abus et de dépendance. Il est recommandé d'évaluer le risque d'abus avant toute prescription et de surveiller l'apparition de ces comportements et affections pendant le traitement.

Conduite et utilisation de machines

ZURZUVAE provoque des effets dépresseurs sur le SNC, ce qui peut altérer la capacité à conduire, à utiliser des machines et à effectuer d'autres activités dangereuses. Ces effets incluent la somnolence, les étourdissements, la sédation et la confusion (voir [8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques](#)).

Conduite avec facultés affaiblies :

Deux études cliniques de simulation de conduite ont démontré une altération significative et dose-dépendante chez les adultes sains (voir [10.2 Pharmacodynamie, Altération de la conduite le lendemain](#)). Une seule dose de 50 mg administrée au coucher a provoqué une altération statistiquement significative et cliniquement significative des performances de conduite le lendemain matin (9 heures après l'administration), dépassant le seuil de sécurité équivalent à une concentration d'alcool dans le sang (CAS) de 0,05 %, avec un effet presque deux fois supérieur à celui du comparateur actif, la zopiclone 7,5 mg. Cette altération a persisté après sept doses nocturnes consécutives de 50 mg, et les déficits cognitifs associés, tels qu'une vitesse de traitement réduite, n'ont montré que peu ou pas d'amélioration au cours du traitement.

L'une des conclusions essentielles de ces études est que les patientes ne peuvent pas évaluer de manière fiable leur propre handicap. La majorité des participantes (70 à 74 %) ont déclaré se sentir en sécurité pour conduire alors que des mesures objectives ont montré qu'elles présentaient des facultés significativement affaiblies. Une altération de l'état mental peut être présente même si la patiente se sent pleinement éveillée.

Altération des capacités de garde d'enfants :

Bien que la capacité à prendre soin d'un enfant n'ait pas été systématiquement évaluée lors des essais cliniques, les rapports post-commercialisation font état de cas où des patientes ont estimé que leurs capacités fonctionnelles étaient altérées pendant plus de 12 heures après la prise d'une dose, nécessitant l'aide d'autrui.

Informations sur le conseil aux patients :

Les patientes doivent être informées des précautions suivantes pendant toute la durée du traitement, soit 14 jours :

- Les patientes ne doivent pas conduire, utiliser des machines ou se livrer à d'autres activités potentiellement dangereuses nécessitant une vigilance mentale pendant au moins 12 heures après la prise de chaque dose de ZURZUVAE. Bien qu'une modélisation pharmacométrique prédise que pour la majorité des patientes, l'altération passe généralement en dessous du seuil équivalent de 0,05 % d'alcoolémie en 12 heures, cette altération peut persister plus longtemps chez certaines personnes. Par conséquent, les patientes doivent faire preuve de prudence lorsqu'elles reprennent de telles activités, même 12 heures après l'arrêt.
- Il convient d'informer les patientes qu'elles pourraient ne pas être en mesure d'évaluer avec précision leur propre capacité à effectuer ces activités en toute sécurité, même s'ils se sentent pleinement éveillés et capables.
- Les patientes qui s'occupent de leur enfant doivent être informées que les effets déprimeurs du SNC peuvent altérer leur capacité à prendre soin de leur enfant, et qu'elles doivent envisager de prévoir une autre solution de garde d'enfants jusqu'à ce qu'elles comprennent comment le médicament les affecte.
- Il convient d'informer les patientes qu'elles doivent immédiatement informer leur professionnel de la santé si elles ressentent une sédation ou une somnolence excessive, car une réduction de la dose peut être nécessaire (voir [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique](#)).

Système nerveux

Effets déprimeurs du SNC :

ZURZUVAE peut provoquer des effets déprimeurs sur le système nerveux central (SNC), tels que la somnolence, des sensations vertigineuses et la confusion (voir 8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques). [Toc176533375](#) Ces effets peuvent altérer l'équilibre et la coordination, entraînant un risque accru de chutes ou de lésions accidentelles. Lors des études cliniques, un pourcentage plus élevé de patientes traitées par zuranolone, comparé aux patientes sous placebo, a présenté des effets déprimeurs du SNC qui ont nécessité une réduction de la dose, une interruption ou un arrêt du traitement (voir [8.1 Aperçu des effets indésirables](#)). La dose de ZURZUVAE doit être réduite, ou sa prise arrêtée définitivement, en fonction de la gravité de l'effet indésirable et de la sensibilité individuelle de la patiente à ces effets. (voir [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique](#)).

La co-administration avec d'autres dépresseurs du SNC (par exemple, l'alcool, les benzodiazépines, les opioïdes) peut augmenter le risque et/ou la gravité de ces effets (voir [9.3 Interactions médicament-comportement](#); [9.4 Interactions médicament-médicament](#); [10.2 Pharmacodynamie, Interactions médicamenteuses](#)).

Une réduction de la dose de ZURZUVAE doit être envisagée si l'utilisation avec un médicament dépresseur du SNC est inévitable (voir [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique](#)).

Fonction psychiatrique

Association potentielle avec des changements comportementaux et émotionnels, y compris l'automutilation :

- **Enfants et adolescents : Données d'essais cliniques contrôlés par placebo**

Des analyses récentes de bases de données de l'innocuité des essais cliniques contrôlés par placebo portant sur les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) et d'autres antidépresseurs plus récents suggèrent que l'utilisation de ces médicaments chez les patientes de moins de 18 ans peut être associée à des changements comportementaux et émotionnels, notamment un risque accru d'idées et de comportements suicidaires par rapport au placebo. Le faible nombre de participantes dans la base de données des essais cliniques, ainsi que la variabilité des taux de placebo, ne permet pas de tirer des conclusions fiables sur les profils d'innocuité relatifs de ces médicaments.

- **Adultes et enfants : données supplémentaires**

Des essais cliniques et des rapports post-commercialisation concernant les ISRS et d'autres antidépresseurs plus récents, chez les enfants comme chez les adultes, font état d'effets indésirables graves de type agitation, associés à des comportements d'automutilation et à des actes de violence envers autrui. Les effets d'agitation comprennent : l'akathisie, l'agitation, la désinhibition, la labilité émotionnelle, l'hostilité, l'agressivité et la dépersonnalisation. Dans certains cas, les effets se sont produits quelques semaines après le début du traitement.

Une surveillance clinique rigoureuse des idées suicidaires ou d'autres indicateurs de risque de comportement suicidaire est recommandée chez les patientes de tous âges. Cela comprend la surveillance des changements émotionnels et comportementaux de type agitation. Une méta-analyse de la FDA portant sur des essais cliniques contrôlés par placebo d'antidépresseurs chez des patientes adultes âgées de 18 à 24 ans atteintes de troubles psychiatriques a montré un risque accru de comportements suicidaires avec les antidépresseurs par rapport au placebo.

ZURZUVAE n'agit pas directement sur les systèmes monoaminergiques. Lors des études groupées, contrôlées par placebo, chez des adultes atteintes de DPP, le taux d'événements potentiellement liés à la suicidalité dans le groupe ZURZUVAE (0,6 %) ne différait pas de celui du groupe placebo (0,6 %). Lors des études groupées, contrôlées par placebo, chez des adultes atteintes d'un trouble dépressif majeur, le taux de ces événements était de 1,4 % dans le groupe ZURZUVAE contre 0,9 % dans le groupe placebo; ces événements comprenaient une tentative de suicide grave chez une participante recevant 30 mg de ZURZUVAE, considérée comme possiblement liée au produit expérimental, et une idée suicidaire grave chez une patiente recevant un placebo. Cinq événements graves liés à des tendances suicidaires ont été signalés dans des études ouvertes sur le trouble dépressif majeur, dont un a été considéré comme lié au ZURZUVAE. L'utilisation de ZURZUVAE chez les patientes présentant un comportement suicidaire actif, une psychose et d'autres troubles de santé mentale reste incertaine, car cette population a été exclue du programme d'essais cliniques. Dans les données post-commercialisation de la première année de commercialisation aux États-Unis, les idées suicidaires ont

été l'un des effets indésirables graves les plus fréquemment signalés, avec un cas cumulatif évalué par un professionnel de la santé comme « possiblement lié » à ZURZUVAE en raison de la relation temporelle et de l'absence d'autres facteurs de confusion.

Aggravation clinique et gestion du risque suicidaire :

La dépression est associée à un risque accru de pensées suicidaires, d'automutilation et de suicide. Ce risque persiste jusqu'à une rémission significative, et l'expérience clinique générale montre que le risque de suicide peut augmenter au cours des premières phases de la convalescence. Par conséquent, une surveillance attentive est recommandée pendant le traitement, en particulier pour les patientes ayant des antécédents d'événements liés au suicide ou celles qui présentent des idées suicidaires importantes avant de commencer la thérapie, car elles sont exposées à un risque plus élevé.

Les patientes et leurs aidants doivent être sensibilisés à la nécessité de surveiller toute aggravation clinique, tout comportement ou pensée suicidaire, et tout changement inhabituel de comportement. Il convient de leur recommander de consulter immédiatement un médecin si ces symptômes se manifestent.

Si la dépression d'une patiente s'aggrave ou si elle présente des pensées et des comportements suicidaires émergents, une modification du schéma thérapeutique doit être envisagée, y compris l'arrêt du ZURZUVAE.

Santé reproductive

ZURZUVAE est contre-indiqué pendant la grossesse (voir [2 Contre-indications](#)). Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une méthode de contraception efficace pendant le traitement et pendant 7 jours après l'arrêt du traitement (voir [7.1.1 Grossesse](#)).

- **Fertilité**

Il n'existe aucune donnée sur les effets du ZURZUVAE sur la fertilité humaine. Les données provenant des études chez les animaux, mâles et femelles, n'ont montré aucun effet sur la fertilité ou la fonction de reproduction lié à la zuranolone à des doses cliniquement pertinentes (voir [16 Toxicologie non clinique](#)).

7.1. Populations particulières

7.1.1. Grossesse

Il n'existe pas de données ou seulement très peu de données sur l'utilisation de ZURZUVAE chez la femme enceinte. Des études chez l'animal ont montré une toxicité pour la reproduction. Sur la base de ces résultats, ZURZUVAE peut nuire au fœtus. L'administration orale de zuranolone à des rates pendant la gestation et la lactation a entraîné une toxicité pour le développement de la progéniture, notamment des malformations fœtales, un poids corporel inférieur et une mortalité. Dans une étude pré- et postnatale chez les rates, l'administration de zuranolone a entraîné la perte totale de la portée, un allaitement insuffisant et une augmentation de la mortalité des petits. L'administration d'une seule dose à des chiots âgés de 7 jours a entraîné une augmentation de la mort neuronale dans le cerveau. Les résultats de toxicité maternelle et développementale ont été observés à des doses entraînant des expositions similaires ou jusqu'à 2 fois supérieures aux expositions à la dose humaine maximale recommandée (DHMR) (voir [16 Toxicologie non clinique, Toxicité pour la reproduction et le développement](#); et [Toxicité juvénile](#)).

En raison du risque de préjudice fœtal, ZURZUVAE est contre-indiqué pendant la grossesse et n'est pas recommandé chez les femmes en âge de procréer qui n'utilisent pas de contraception (voir [2 Contre-indications](#)). Il est recommandé d'exclure toute grossesse avant l'administration de ZURZUVAE. Les patientes doivent être informées de ce risque et doivent utiliser une contraception très efficace pendant le traitement par ZURZUVAE et pendant au moins 7 jours après la dernière dose.

7.1.2. Allaitement

La distribution de ZURZUVAE dans le lait maternel a été étudiée dans un groupe de 14 femmes allaitantes, en bonne santé, traitées par administration orale quotidienne de 30 mg de zuranolone pendant 5 jours. La zuranolone passe dans le lait maternel à de faibles concentrations. Les résultats d'une étude sur l'allaitement et d'une étude pharmacocinétique de population indiquent que la dose relative maximale chez le nourrisson (DRM) est estimée à moins de 1 %.

L'effet du ZURZUVAE sur les nouveau-nés/nourrissons allaités et sur la production de lait maternel est inconnu. Chez la rate, l'administration de ZURZUVAE a été associée à un allaitement insuffisant et à la mortalité des petits à des doses entraînant une exposition inférieure à deux fois l'exposition attendue à la dose maximale recommandée chez l'humain (voir [16 Toxicologie non clinique, Toxicité pour la reproduction et le développement](#)).

D'après les données disponibles, il est recommandé d'interrompre l'allaitement pendant le traitement par ZURZUVAE, sauf si, de l'avis du professionnel de la santé, après discussion avec la patiente, les bienfaits potentiels de l'allaitement l'emportent clairement sur les risques potentiels pour le nourrisson.

Cette décision doit prendre en compte les bienfaits du traitement pour la mère, les bienfaits de l'allaitement pour le nourrisson, les risques liés à l'état de santé de la mère après l'accouchement et les risques d'effets indésirables sur l'enfant allaité.

Si la décision clinique soutient l'allaitement, la patiente doit surveiller attentivement son nourrisson afin de détecter d'éventuels effets secondaires, tels qu'une somnolence excessive ou une mauvaise alimentation, et les signaler à son professionnel de la santé.

7.1.3. Enfants et adolescents

Enfants et adolescents (< 18 ans) : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada.

7.1.4. Personnes âgées

Personnes âgées (> 65 ans) : La DPP est une affection associée à la grossesse; il n'existe aucune expérience gériatrique avec ZURZUVAE chez les patients atteints de DPP.

8. Effets indésirables

8.1. Aperçu des effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquemment signalés (supérieur ou égal à 10 % avec le ZURZUVAE et supérieur ou égal à 2 % avec le placebo) étaient la somnolence (28 %), une sensation vertigineuse (13 %) et la sédation (11 %).

La plupart des effets indésirables observés chez les sujets recevant ZURZUVAE étaient d'intensité légère à modérée. Les effets indésirables graves comprenaient un état confusionnel (1 %).

La fréquence des sujets traités par ZURZUVAE qui ont interrompu le traitement en raison d'effets indésirables était de 2 %. Ces effets indésirables étaient la somnolence (2 %) et la sédation (1 %). La fréquence des sujets traités par ZURZUVAE ayant subi une réduction de dose ou une interruption de traitement en raison d'effets indésirables était de 14 %. Les effets indésirables les plus fréquemment signalés entraînant une réduction de dose ou une interruption du traitement étaient une somnolence (8 %), une sensation vertigineuse (6 %) et une sédation (3 %) suivis d'un cas (1 %) d'état confusionnel et d'un signalement (1 %) de fatigue.

8.2. Effets indésirables observés au cours des études cliniques

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières. Par conséquent, la fréquence des effets indésirables observés au cours des essais cliniques peut ne pas refléter la fréquence observée dans la pratique clinique et ne doit pas être comparée à la fréquence déclarée dans les essais cliniques d'un autre médicament.

L'innocuité de ZURZUVAE pour le traitement de la DPP a été évaluée dans deux études cliniques contrôlées par placebo chez 347 femmes adultes atteintes de DPP traitées avec 50 mg de ZURZUVAE (étude 217-PPD-301) ou avec une autre formulation de capsule de ZURZUVAE approximativement équivalente à 35 mg de ZURZUVAE (étude 217-PPD-201) une fois par jour pendant 14 jours (voir [14 Études cliniques](#)). Au total, 176 patientes atteintes de DPP ont été exposées au ZURZUVAE.

Les effets indésirables courants et très courants de l'étude 217-PPD-301 (ZURZUVAE 50 mg, avec possibilité de réduire à 40 mg pour la tolérabilité) sont présentés dans [le Tableau 2](#).

Tableau 2 – Effets indésirables survenus chez ≥ 2 % des patientes atteintes de PPD traitées par 50 mg de ZURZUVAE pendant le traitement de 14 jours et jusqu'à 3 jours après la fin du traitement, comparativement aux patientes sous placebo de l'étude 217-PPD-301.

Classification par système et organe / Terme privilégié	Zuranolone n = 98 (%)	Placebo n = 98 (%)
Affections gastro-intestinales		
Diarrhée	6 (6 %)	2 (2 %)
Douleur abdominale ¹	3 (3 %)	0 (0 %)
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		
Fatigue ²	5 (5 %)	2 (2 %)
Infections et infestations		

Classification par système et organe / Terme privilégié	Zuranolone n = 98 (%)	Placebo n = 98 (%)
Infection des voies urinaires	5 (5 %)	4 (4 %)
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif		
Myalgie	2 (2 %)	0 (0 %)
Contractions musculaires	2 (2 %)	0 (0 %)
Troubles du système nerveux		
Somnolence ³	27 (28 %)	5 (5 %)
Sensations vertigineuses ⁴	13 (13 %)	9 (9 %)
Sédation	11 (11 %)	1 (1 %)
Hypoesthésie	2 (2 %)	0 (0 %)
Tremblement	2 (2 %)	0 (0 %)
Affections psychiatriques		
Atteinte de la mémoire	3 (3 %)	0 (0 %)
Anxiété	2 (2 %)	1 (1 %)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		
Rash	2 (2 %)	1 (1 %)

¹Inclus la douleur abdominale et la douleur abdominale haute.

²Inclus les TP (termes privilégiés) suivants : fatigue et asthénie.

³Inclus les TP suivants : somnolence et hypersomnie.

⁴Inclus les TP suivants : étourdissements et vertiges.

L'état confusionnel (1 %) signalé chez les sujets atteints de DPP traités par ZURZUVAE 50 mg ne répond pas au seuil quantitatif mais est considéré comme un effet indésirable sur la base d'un examen qualitatif des données non cliniques et cliniques.

Les effets indésirables médicamenteux dans l'étude 217-PPD-201B étaient cohérents avec ceux observés dans l'étude 217-PPD-301.

Description des effets indésirables sélectionnés

Somnolence, étourdissements et sédation :

Les effets indésirables aux médicaments les plus fréquemment signalés étaient dose-dépendants et généralement d'intensité légère à modérée; la plupart sont apparus au cours des deux premiers jours de traitement et se sont limités à la période de traitement. La durée médiane d'un événement dans le groupe d'études sur la DPP était de 9 jours pour la somnolence, de 6 jours pour la sensation vertigineuse et de 11 jours pour la sédation. La plupart de ces effets indésirables médicamenteux se sont résolus sans intervention. Dans les cas où une réduction de la dose, en raison de ces effets indésirables médicamenteux, était nécessaire, la plupart des sujets (c.-à-d., 14 sur 16 participantes du

groupe recevant la dose de 50 mg dans le cadre de l'étude 217-PPD-301) ont terminé le traitement à la dose réduite.

État confusionnel :

Lors des deux études cliniques, deux sujets (1,1 %) ont présenté un état confusionnel. Un sujet ayant reçu 50 mg de zuranolone a présenté un effet indésirable médicamenteux non grave modéré qui a entraîné une réduction de la dose à 40 mg. L'incident s'est résolu en 12 jours. Un sujet ayant reçu 30 mg de zuranolone a présenté un effet indésirable médicamenteux grave au jour 3. L'effet indésirable médicamenteux s'est résolu le même jour et le traitement a été suspendu pendant un jour. Le sujet a terminé la période de traitement à une dose réduite de zuranolone de 20 mg sans aucun autre symptôme au cours de l'étude.

Fatigue et asthénie :

Des épisodes de fatigue et d'asthénie ont été signalés plus fréquemment chez les patientes atteintes de DPP traitées par zuranolone (6 %) que chez celles recevant un placebo (2 %) et étaient plus fréquents à la dose de 50 mg. Les effets indésirables signalés dans la population de DPP étaient légers ou modérés et non graves. Une participante a présenté une asthénie légère concomitante à une humeur euphorique et à une atteinte de la mémoire. Lors des études cliniques distinctes et de plus grande envergure menées chez des patientes atteintes d'un trouble dépressif majeur, deux cas graves d'asthénie ont été signalés, entraînant également l'arrêt du produit expérimental.

Tremblement :

Dans les études sur la DPP, des tremblements ont été signalés chez 1,1 % de toutes les patientes traitées par zuranolone, contre aucun dans le groupe placebo. L'effet semblait être lié à la dose, puisque tous les cas signalés se sont produits exclusivement dans le groupe recevant la dose de 50 mg, ce qui représente une incidence de 2,0 % dans ce sous-groupe spécifique. Bien que les tremblements n'aient pas entraîné d'ajustements de dose dans les études sur la DPP, ils ont nécessité une réduction ou une interruption de la dose pour trois participantes au programme TDM plus vaste. Dans cette population, une relation dose-réponse claire a également été observée, l'incidence des tremblements augmentant avec les doses plus élevées, atteignant 4 % dans le groupe de dose de 50 mg.

Atteinte de la mémoire :

Dans les études sur la DPP, une atteinte de la mémoire a été signalée chez 1,7 % de toutes les patientes traitées par zuranolone, contre aucune dans le groupe placebo. Tous les cas signalés sont survenus exclusivement chez des patientes recevant la dose de 50 mg, ce qui représente une incidence de 3,1 % au sein de ce groupe de dose spécifique. Tous les cas d'atteintes de la mémoire signalés ont été considérés comme non graves et ont été classés comme étant de gravité légère à modérée. Elles n'ont pas entraîné d'ajustement posologique ni d'arrêt du traitement. Ce résultat clinique concorde avec les résultats d'études spécifiques sur les performances cognitives, qui ont montré que la zuranolone peut entraîner une altération dose-dépendante de la mémoire de travail et de l'attention.

8.3. Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques

Un effet indésirable identifié dans les études cliniques chez les patientes atteintes de DPP avec une fréquence inférieure au seuil d'inclusion dans le [Tableau 2](#) comprend un état confusionnel. La taille de la base de données de l'innocuité pour cette population (176 patientes traitées par zuranolone) peut ne pas être suffisante pour détecter les réactions indésirables peu fréquentes ou rares.

Les effets indésirables sans lien de causalité établi avec ZURZUVAE et dont la fréquence est inférieure au seuil d'inclusion dans le [Tableau 2](#) comprennent : léthargie, œdème périphérique, extrémités douloureuses et irritabilité.

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

Conclusions des essais cliniques

Aucune différence cliniquement significative dans les valeurs de laboratoire n'a été observée entre les groupes placebo et zuranolone.

8.5. Effets indésirables observés après la commercialisation

Sans objet.

9. Interactions médicamenteuses

9.1. Interactions médicamenteuses graves

Dépresseurs du SNC : L'utilisation concomitante de ZURZUVAE et d'autres dépresseurs du SNC tels que l'alcool, les benzodiazépines ou les opioïdes peut entraîner une altération additive des performances psychomotrices ou des effets dépresseurs du SNC.

- Réserver la prescription concomitante de médicaments dépresseurs du SNC aux patientes pour lesquelles aucune autre option thérapeutique n'est possible.
- Si l'utilisation avec un autre dépresseur du SNC est inévitable, envisagez une réduction de la posologie (voir l'encadré [3 Mises en garde et précautions importantes, Altération de la vigilance et de la coordination motrice](#); [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique](#) et [9.4 Interactions médicament-médicament](#)).

9.2. Aperçu des interactions médicamenteuses

Des interactions médicamenteuses cliniquement importantes avec les médicaments dépresseurs du SNC, l'alcool, les inducteurs du CYP3A et les inhibiteurs puissants du CYP3A ont été observées (voir [9.4 Interactions médicament-médicament](#)).

Des études cliniques sur les interactions médicamenteuses indiquent que l'administration répétée de zuranolone avant l'administration de simvastatine (substrat du CYP3A4) ou de bupropion (substrat du CYP2B6) n'a pas modifié l'exposition à la simvastatine ou au bupropion. On ne s'attend pas à ce que la zuranolone entraîne une interaction médicamenteuse par induction de l'enzyme CYP450.

Des études in vitro ont montré que la zuranolone n'est pas un inhibiteur du CYP1A2, du CYP2B6 ou du CYP2C9, et ne devrait pas être un inhibiteur du CYP2B6, du CYP2C8, du CYP2C9, du CYP2D6 ou du CYP3A4 à des concentrations cliniquement pertinentes.

Des études in vitro ont montré que la zuranolone n'est pas un substrat de la glycoprotéine P et ne devrait pas inhiber BSEP, BCRP, MDR1, MATE1, MATE2-K, OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3, OCT1 ou OCT2 à des concentrations cliniquement pertinentes.

9.3. Interactions médicament-comportement

L'administration concomitante de doses quotidiennes répétées de 50 mg de zuranolone avec de l'alcool a entraîné une altération accrue des performances psychomotrices.

9.4. Interactions médicament-médicament

Les médicaments apparaissant dans ce tableau sont fondés sur des exposés de cas ou des études sur les interactions médicamenteuses, ou encore sur les interactions potentielles en raison de l'ampleur et de la gravité attendues de l'interaction (ceux-ci ont été identifiés comme contre-indiqués).

Tableau 3 Interactions médicament-médicament établies ou potentielles

Dénomination commune du ou des produits médicamenteux	Source des données	Effet	Commentaire clinique
Dépresseurs du SNC (par exemple, les opioïdes, les benzodiazépines, les hypnotiques non benzodiazépines, les gabapentinoïdes et les antidépresseurs sédatifs)	EC	L'administration concomitante d'alprazolam et de doses quotidiennes répétées de 50 mg de zuranolone a entraîné une altération accrue des performances psychomotrices.	Dans le cas où l'utilisation avec un autre médicament dépresseur du SNC est inévitable, une réduction de la dose de zuranolone doit être envisagée (voir 7 Mises en garde et précautions, Système nerveux; 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique).
Inducteurs puissants du CYP3A (par exemple, la rifampicine)	EC	La rifampicine a diminué l'ASC _{inf} et la C _{max} de la zuranolone de 85 % et 69 %, respectivement.	L'utilisation concomitante peut diminuer l'efficacité de la zuranolone et doit être évitée.
Inhibiteurs puissants du CYP3A (p. ex., itraconazole)	EC	L'itraconazole a augmenté l'ASC _{inf} de la zuranolone de 62 %.	L'utilisation concomitante peut augmenter le risque d'effets indésirables associés à la zuranolone. La dose de zuranolone doit être réduite à 30 mg lorsqu'elle est utilisée en association avec un puissant inhibiteur du CYP3A (voir 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique).

Légende : EC = Essai clinique

9.5. Interactions médicament-aliment

Chez les sujets sains, la prise de zuranolone avec un repas à teneur faible ou élevée en lipides a entraîné une augmentation significative de la concentration plasmatique maximale (C_{max}) et de l'absorption (*c'est à dire*, ASC_{dern}) par rapport à l'administration à jeun, chez les sujets sains. La zuranolone doit être prise avec des aliments contenant des lipides (voir [4.4 Administration](#) et [10.3 Pharmacocinétique, Absorption](#)).

Les produits à base de pamplemousse sont des inhibiteurs du CYP3A et doivent être évités pendant la prise de zuranolone.

9.6. Interactions médicament-plante médicinale

Le millepertuis peut diminuer l'efficacité de la zuranolone. L'utilisation concomitante avec du millepertuis ou des produits contenant du millepertuis doit être évitée.

9.7. Interactions médicament-examens de laboratoire

Aucune preuve selon laquelle le médicament nuirait aux épreuves de laboratoire n'a été établie.

10. Pharmacologie clinique

10.1. Mode d'action

La zuranolone est un stéroïde neuroactif synthétique (SNS) biodisponible par voie orale. Tout comme le SNS endogène, l'allopregnanolone, la zuranolone démontre une puissante modulation allostérique positive du récepteur de l'acide gamma-aminobutyrique-A ($GABA_A$) au niveau des récepteurs synaptiques et extrasynaptiques. Le mécanisme d'action de la zuranolone dans le traitement de la DPP n'est pas entièrement compris, mais on pense qu'il est lié à sa modulation allostérique positive des récepteurs $GABA_A$.

10.2. Pharmacodynamie

Effets sur la conduction cardiaque

L'effet de la zuranolone sur l'intervalle QTc a été évalué dans une étude QT approfondie, randomisée, à double insu, contrôlée par placebo et par un comparateur actif, chez des sujets adultes sains. L'étude a évalué la dose thérapeutique maximale recommandée (50 mg) et une dose suprathérapeutique de 100 mg. L'étude comprenait la moxifloxacine comme contrôle positif pour établir la sensibilité du test et a évalué les effets sur l'intervalle QTcF ainsi que sur d'autres paramètres ECG, notamment la fréquence cardiaque (FC), l'intervalle PR et la durée QRS.

Le changement corrigé par placebo prédit par le modèle dans le QTcF ($\Delta\Delta QTcF$) était de 0,52 ms (IC à 90 % : -4,10 à 5,13 ms) par rapport au début, à la concentration plasmatique maximale atteinte avec la dose suprathérapeutique de 100 mg. La limite supérieure de l'intervalle de confiance est restée inférieure au seuil réglementaire de 10 ms considéré comme préoccupant. De plus, la zuranolone n'a eu aucun effet cliniquement significatif sur la fréquence cardiaque ou la conduction cardiaque, telles que mesurées par les intervalles PR et QRS. Par conséquent, allant jusqu'à deux fois la dose humaine maximale recommandée, la zuranolone n'entraîne aucun allongement cliniquement significatif de l'intervalle QTc ni aucun autre effet cliniquement significatif sur d'autres paramètres à l'ECG.

Conduite avec facultés affaiblies le lendemain

L'effet de la zuranolone sur la capacité de conduire le lendemain matin a été évalué dans deux études randomisées, à double insu et croisées, menées auprès d'un total de 127 adultes en bonne santé. Les études différaient légèrement quant à leurs populations ; une étude a recruté des participantes âgées de 21 à 65 ans, tandis que l'autre a recruté des participantes âgées de 21 ans et plus. Les performances ont été mesurées à l'aide d'une simulation de conduite informatisée environ 9 heures après l'administration nocturne de zuranolone. Les études ont évalué des doses quotidiennes de 30 mg pendant 5 jours et de 50 mg pendant 7 jours, respectivement, ainsi que des doses suprathérapeutiques uniques plus élevées (60 mg et 100 mg). Le paramètre primaire dans les deux études était l'écart type de la position latérale (SDLP), une mesure de l'altération de la conduite (c.-à-d., le louvoiement du véhicule). Les deux études ont été validées avec la zopiclone 7,5 mg comme comparateur actif, ce qui a produit l'altération attendue.

Les études ont démontré que la zuranolone entraîne une altération des performances de conduite le lendemain matin, proportionnelle à la dose. Cette altération a été observée à travers plusieurs mesures objectives, notamment une augmentation des dépassements de voies, une plus grande déviation de vitesse, des temps de réaction plus lents lors d'une tâche d'attention divisée et une augmentation des collisions. Après une seule dose nocturne de 50 mg, l'altération du SDLP était statistiquement significative et dépassait le seuil de préoccupation équivalent à un BAC de 0,05 %, et était presque le double de l'effet du comparateur actif, le zopiclone 7,5 mg. Avec une administration nocturne répétée, l'ampleur de cette altération de la conduite a diminué au fil du temps. Cependant, une altération statistiquement significative était toujours présente au 8^e jour du traitement avec la dose recommandée de 50 mg, tandis que l'altération due à une dose plus faible de 30 mg n'était plus statistiquement significative après 5 nuits. En revanche, les déficits cognitifs associés, mesurés par le test de codage symbole-chiffre (SDC), ont montré peu ou pas d'amélioration au cours du traitement, avec un déclin persistant de la vitesse de traitement. Les doses suprathérapeutiques (60 mg et 100 mg) ont provoqué une altération encore plus importante.

Les études ont révélé un écart important entre la façon dont les participantes se sentaient et leurs capacités réelles de conduite. Alors que la majorité des participantes (70 à 74 %) ont déclaré se sentir en sécurité pour conduire, des mesures objectives prises en même temps ont montré qu'elles avaient, en fait, des facultés significativement affaiblies.

Une modélisation exposition-réponse utilisant les données des deux études de conduite a été réalisée pour projeter l'évolution temporelle de l'altération. La modélisation a prédit que l'altération médiane tombe en dessous du seuil équivalent à une alcoolémie de 0,05 %, 12 heures après une dose de 50 mg. Cependant, le modèle a également montré une variabilité interindividuelle significative, prédisant qu'environ 20 % des personnes pourraient encore présenter une altération cliniquement significative de leur capacité à conduire 12 heures après le moment de la mesure.

Potentiel d'abus

Lors d'une étude clinique, le potentiel d'abus de doses orales uniques de zuranolone (30, 60 et 90 mg) a été comparé à celui de l'alprazolam (1,5 et 3 mg) et du placebo chez 60 utilisateurs récréatifs en santé et non dépendants de dépresseurs du SNC. Les participants avaient utilisé des dépresseurs du SNC (par exemple, des benzodiazépines, des barbituriques et du zolpidem) à des fins récréatives et non thérapeutiques au moins 10 fois dans leur vie et au moins une fois au cours des 12 semaines précédant la sélection. L'étude a démontré que la zuranolone présente un potentiel d'abus dépendant de la dose.

Concernant le paramètre primaire, une mesure subjective de « l'appréciation du médicament », les trois doses de zuranolone ont produit des scores statistiquement supérieurs à ceux du placebo.

Comparé au contrôle actif, l'alprazolam (1,5 mg et 3 mg), le zuranolone à des doses de 30 mg et 60 mg a démontré des scores « d'appréciation du médicament » statistiquement inférieurs. Cependant, pour la dose de 60 mg de zuranolone, qui produit des expositions équivalentes à la dose thérapeutique recommandée de 50 mg, la différence en termes « d'appréciation du médicament » était faible et son potentiel d'abus était numériquement similaire à celui de l'alprazolam 1,5 mg. À la dose supratherapeutique de 90 mg, les scores « d'appréciation du médicament » pour la zuranolone n'étaient pas statistiquement différents de ceux des deux doses d'alprazolam, indiquant un potentiel d'abus comparable à des expositions plus élevées. Ce schéma dose-dépendant était cohérent dans toutes les mesures secondaires, y compris « l'appréciation globale du médicament », « reprise du médicament » et « l'effet euphorisant », la dose de 90 mg de zuranolone montrant des effets comparables à ceux de l'alprazolam. Les effets indésirables liés à l'abus, tels que l'euphorie et la sensation d'ivresse, ont été signalés plus fréquemment dans les groupes zuranolone et alprazolam que dans le groupe placebo. De plus, les participants ont perçu les effets subjectifs de la zuranolone comme étant similaires à ceux des benzodiazépines. L'étude a également identifié des effets sédatifs dépendants de la dose, la dose de 90 mg de zuranolone produisant une sédation comparable ou supérieure à celle de l'alprazolam, comme le démontrent à la fois la fréquence des effets indésirables liés à la sédation signalés et l'intensité de la sédation mesurée par des évaluations objectives d'observateurs et des évaluations subjectives des participants.

Interactions médicamenteuses

Le potentiel d'interactions pharmacodynamiques entre le ZURZUVAE et d'autres dépresseurs du SNC a été évalué dans deux études randomisées, à double insu et croisées chez des adultes en bonne santé. Ces études ont évalué les effets neurocognitifs à l'aide d'une batterie de tests informatisée Cogstate après la co-administration de zuranolone à 30 mg et à la dose recommandée de 50 mg avec des doses uniques d'alprazolam 1 mg ou d'éthanol (0,7 g/kg [hommes]; 0,6 g/kg [femmes]).

À la dose recommandée de 50 mg, la co-administration avec de l'alprazolam ou de l'éthanol a entraîné un effet dépresseur du SNC plus important qu'avec chacun des agents seuls. L'association de zuranolone et d'alprazolam a entraîné une baisse statistiquement significative plus importante des performances cognitives que l'alprazolam seul ou la zuranolone seule. Cela était particulièrement évident dans les mesures de la mémoire visuelle (test d'apprentissage d'une seule carte) et de l'attention complexe (test international de substitution de symboles numériques). L'administration concomitante de zuranolone et d'éthanol a entraîné une baisse plus importante des performances psychomotrices que l'administration de zuranolone seule. Aucune interaction pharmacocinétique cliniquement significative n'a été observée dans les études, ce qui indique que les effets combinés sont de nature pharmacodynamique.

Reflétant cette interaction pharmacodynamique, les arrêts de l'étude dus à des effets indésirables sont survenus exclusivement chez les participantes recevant de la zuranolone, la majorité survenant après une co-administration avec de l'alprazolam. Les effets indésirables ayant entraîné l'arrêt du traitement étaient principalement liés au système nerveux central, notamment la désorientation, les vertiges, les sensations vertigineuses et la somnolence.

Ces résultats démontrent que la co-administration de zuranolone avec d'autres dépresseurs du SNC, tels que l'alprazolam et l'éthanol, entraîne une plus grande altération des performances cognitives et

psychomotrices que celle observée avec l'un ou l'autre agent seul (voir [9.4 Interactions médicament-médicament](#) et [9.3 Interactions médicament-comportement](#)).

Relations exposition-réponse

Les analyses exposition-réponse basées sur un modèle pour la zuranolone ont démontré des relations à la fois pour l'efficacité et l'innocuité. En matière d'efficacité, une relation linéaire entre les concentrations plasmatiques de la zuranolone et une atténuation des symptômes dépressifs, telle que mesurée par l'échelle d'évaluation de la dépression de Hamilton (HAMD-17) comportant 17 éléments. L'effet du traitement augmentait avec une exposition plasmatique plus importante dans la gamme de doses évaluée de 20 mg à 50 mg une fois par jour. Pour des raisons d'innocuité, l'incidence de certains effets indésirables, notamment la somnolence, la sédation, les sensations vertigineuses et les tremblements, s'est également avérée liée à l'exposition à la zuranolone (C_{max} et ASC_{0-24}). Bien que la probabilité de ces effets augmente avec une exposition plus importante, la majorité étaient de faible gravité et l'incidence globale des effets indésirables modérés et graves est restée faible.

10.3. Pharmacocinétique

L'exposition à la zuranolone (C_{max} et ASC) est approximativement proportionnelle à la dose. L'administration une fois par jour de la zuranolone à 50 mg a entraîné une accumulation d'environ 1,5 fois de l'exposition systémique et l'état d'équilibre a été atteint dans les 3 à 5 jours.

Tableau 4 - Résumé des paramètres pharmacocinétiques de la zuranolone à l'état non à jeun

$C_{max,ss}$ (ng/ml) ^a	T_{max} (h) ^b	$t_{1/2}$ (h) ^b	$ASC_{tau,ss}$ (ng.h/nl) ^a	CL/F (l/h) ^a	V_d/F (l) ^a
87,3	6,00	24,63	1 360	38,1	1 210

^a Estimations des moyennes arithmétiques de la PK de la population et expositions prévues à l'état d'équilibre pour les patientes atteintes de DPP dans l'étude 217-PPD-301 (50 mg)

^b T_{max} médian et moyenne géométrique $t_{1/2}$ des sujets sains après un repas faible en matières grasses dans l'étude 217-CLP-109 (30 mg)

Absorption

Les concentrations maximales de zuranolone surviennent 5 à 6 heures après l'administration orale.

Effet de la nourriture : après l'administration de zuranolone à 30 mg à des sujets sains, la concentration sérique maximale (C_{max}) a augmenté d'environ 3,3 fois et l'aire sous la courbe (ASC_{dern}) a augmenté d'environ 1,6 fois avec un repas faible en matières grasses (400 à 500 calories, 25 % de matières grasses) par rapport aux conditions à jeun. La C_{max} a augmenté d'environ 4,4 fois et l' ASC_{dern} a augmenté d'environ 1,9 fois avec un repas riche en matières grasses (800 à 1 000 calories, 50 % de matières grasses) par rapport aux conditions à jeun. Le temps jusqu'à la concentration maximale (t_{max}) n'a pas été affecté par la nourriture. L'exposition à des doses allant jusqu'à 90 mg est restée à peu près linéaire avec la consommation d'un repas modérément riche en matières grasses (700 calories; 30 % de matières grasses).

Distribution

Le volume de distribution de la zuranolone après administration orale est élevé (> 500 l) et était indépendant de la dose. La zuranolone ne s'est pas préférentiellement distribuée dans les globules rouges.

La zuranolone se lie fortement (> 99,5 %) aux protéines plasmatiques.

Métabolisme

La zuranolone subit un métabolisme important, principalement via le CYP3A. Aucun métabolite humain ne circulait à plus de 10 % de la matière totale liée au médicament et aucun n'est considéré comme contribuant aux effets thérapeutiques de la zuranolone.

Élimination

La demi-vie terminale ($t_{1/2}$) de la zuranolone est d'environ 19,7 à 24,6 heures chez une population adulte.

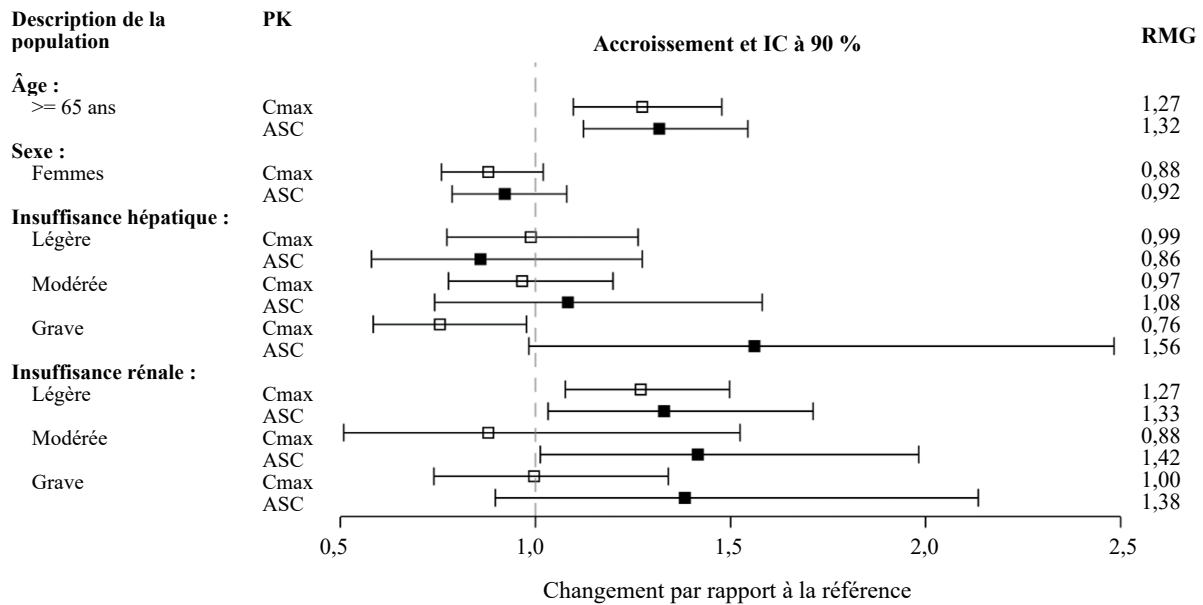
La clairance apparente moyenne (CL/F) de la zuranolone est 32,7 l/h.

Après administration orale de zuranolone radiomarquée, 45 % de la dose a été récupérée dans l'urine sous forme de métabolites avec une quantité négligeable de zuranolone inchangée et 41 % de la dose a été récupérée dans les selles sous forme de métabolites avec moins de 2 % sous forme de zuranolone inchangée.

Populations et états pathologiques particuliers

- **Enfants et adolescents** : La pharmacocinétique de la zuranolone dans la population pédiatrique n'a pas été étudiée. L'indication d'utilisation dans la population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada.
- **Personnes âgées** : Lors d'une étude pharmacocinétique clinique, des participantes âgées et en bonne santé (65 ans ou plus) ont présenté une exposition plus élevée à la zuranolone (C_{max} de 27 % et ASC de 32 %) que les participantes non gériatriques (âgées de 18 à 45 ans).
- **Grossesse et allaitement** : La zuranolone passe dans le lait maternel à de faibles niveaux (voir [7.1.2 Allaitement](#)). L'allaitement n'a pas modifié le profil pharmacocinétique de la zuranolone, notamment la fraction liée aux protéines plasmatiques, chez les femmes allaitantes par rapport aux autres populations.
- **Origine ethnique** : Les sujets de race noire ou afro-américaine avaient un taux de CL/F 14 % plus élevé que les sujets d'autres races (asiatiques, blanches ou autres), mais cette augmentation n'était pas cliniquement significative. Aucune modification de dose n'est nécessaire en fonction de la race.
- **Insuffisance hépatique** : La C_{max} et l'ASC_{inf} de la zuranolone étaient inchangées chez les patientes présentant une insuffisance hépatique légère (classe A de la classification de Child-Pugh) ou modérée (classe B de la classification de Child-Pugh) par rapport aux patientes saines appariées. La C_{max} était inférieure de 24 % et l'ASC_{inf} était plus élevée de 56 % chez les patientes présentant une insuffisance hépatique grave (classe C de la classification de Child-Pugh) (voir 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique). [Toc176533322](#)
- **Insuffisance rénale** : L'exposition à la zuranolone a été augmentée chez les patientes présentant une insuffisance rénale modérée (débit de filtration glomérulaire estimé [DFGe] 30 à 59 mL/min/1,73 m²) et grave (DFGe 15 to 29 mL/min/1,73 m²). La zuranolone n'a pas été étudiée chez les patientes présentant un DFGe inférieur à 15 ml/min/1,73 m² ou chez les patientes nécessitant une dialyse (voir [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique](#)).
- **Obésité** : Aucun ajustement posologique n'est nécessaire en fonction du poids.

Figure 1: Pharmacocinétique de la zuranolone dans des populations particulières



ASC = aire sous la courbe concentration-temps; C_{max} = concentration maximale observée; IC = Intervalle de confiance; RMG = rapport de moyenne géométrique.

Les données présentées pour les participantes âgées de 65 ans et plus sont relatives à des participantes plus jeunes (18 à 45 ans).

Les données présentées pour les participantes féminines sont relatives à celles des participants masculins.

Les données présentées pour la déficience rénale et hépatique concernent respectivement les participantes ayant une fonction rénale et hépatique normale.

11. Conservation, stabilité et mise au rebut

Conserver à température ambiante entre 15 °C et 25 °C.

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

Il est recommandé de s'en débarrasser par le biais d'un programme de reprise en pharmacie.

Partie 2 : Renseignements scientifiques

13. Renseignements pharmaceutiques

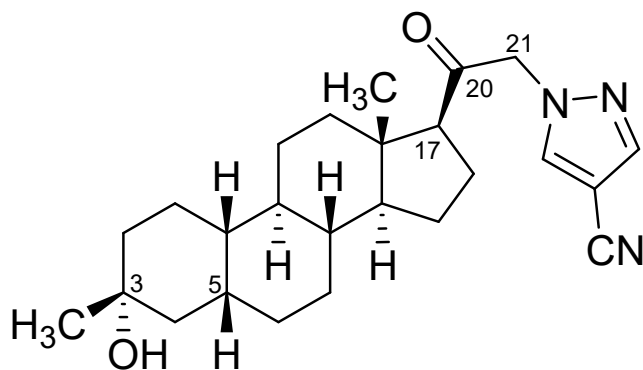
Substance médicamenteuse

Dénomination commune de la ou des substances médicamenteuses : zuranolone

Nom chimique : 1-[(3 α ,5 β)-3-hydroxy-3-méthyl-20-oxo-19-norpregnan-21-yl]-1H-pyrazole-4-carbonitrile

Formule moléculaire et masse moléculaire : C₂₅H₃₅N₃O₂ et 409,57 Da

Structure :



Propriétés physicochimiques : la zuranolone est un solide cristallin blanc à blanc cassé, non hygroscopique. Elle est légèrement soluble à soluble dans les solvants organiques utilisés dans le processus de fabrication et pratiquement insoluble dans l'eau.

14. Études cliniques

14.1. Études cliniques par indication

Indication : traitement de la dépression du postpartum

Tableau 5 – Résumé des données démographiques des patientes dans les études cliniques sur la dépression du postpartum

N° de l'essai	Plan de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge (tranche)	Sexe
217-PPD-301	Étude multicentrique randomisée, à double insu, à groupes parallèles, contrôlée par placebo	50 mg (formulation Autofill), par voie orale, une fois par jour pendant 14 jours	N = 98 volet zuranolone N = 97 volet placebo	30 (19 à 44) ans	Femme

N° de l'essai	Plan de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge (tranche)	Sexe
217-PPD-201 Partie B	Étude multicentrique randomisée, à double insu, à groupes parallèles, contrôlée par placebo	30 mg (Formulation Profill - Une autre formulation en capsule équivalente approximativement à 35 mg de ZURZUVAE), par voie orale, une fois par jour pendant 14 jours	N = 76 volet zuranolone N = 74 volet placebo	28 (18 à 44) ans	Femme

Tableau 6 - Caractéristiques de la population

Paramètre	217-PPD-301 [†]	217-PPD-201B [§]
Prendre une dose stable d'antidépresseurs oraux* pendant au moins 30 jours avant la référence (%)	15	19
Race (%)	Blanche	56
	Noire ou afro-américaine	41
	Asiatique	1
	Autre/Métisse	2
Origine ethnique (%)	Hispanique ou latino	23
Indice de masse corporelle (kg/m ²) - moyenne (min., max.)	30 (19, 45)	31 (17, 56)
Sujets présentant une apparition de la DPP dans les 4 premières semaines suivant l'accouchement (%)	67	58
Durée de l'épisode de dépression du post-partum au début du traitement (jours) – moyenne (min, max)	163,6 (28, 443)	122,9 (28, 244)
Score total HAMD-17 à l'inclusion – moyenne (min, max)	28,7 (21, 36)	28,6 (26, 40)
Score total MADRS à l'inclusion – moyenne (min, max)	35,3 (22, 49)	35,6 (26, 50)

HAMD-17 : Échelle d'évaluation de la dépression de Hamilton ; min = minimum ; max = maximum

*Les sujets prenant des traitements antidépresseurs (ADT) à dose stable (≥ 30 jours), à l'exception de la néfazodone, de la trazodone ou de la bréxanolone, étaient admissibles à participer aux études. L'antidépresseur le plus couramment utilisé était la sertraline.

[†]Ensemble d'analyse complet (FAS)

[§]Ensemble d'efficacité

L'efficacité de la zuranolone pour le traitement des femmes atteintes de DPP a été étudiée dans deux études multicentriques randomisées, à double insu, à groupes parallèles, contrôlées par placebo. Dans l'étude 217-PPD-301, la zuranolone 50 mg (ZURZUVAE) a été prise par voie orale avec des aliments contenant des matières grasses une fois par jour pendant 14 jours, avec la possibilité de réduire la dose, en fonction de la tolérance, à 40 mg pour le reste de la période de traitement de 14 jours. Lors de l'étude 217-PPD-201B, la zuranolone à 30 mg (une autre formulation de capsule avec une biodisponibilité relative plus élevée) a été administrée par voie orale avec de la nourriture, une fois par jour pendant 14 jours, avec la possibilité de réduire la dose, en fonction de la tolérance, à 20 mg. Sur la base des estimations d'exposition dans les deux études, 30 mg de la formulation administrée dans 217-PPD-201B sont approximativement équivalents à 35 mg de formulation administrée dans 217-PPD-301.

Les sujets inscrites aux études avaient des symptômes dépressifs représentés par un score total ≥ 26 au départ sur l'échelle d'évaluation de Hamilton (HAMD-17) à 17 éléments. Les sujets répondaient également aux critères d'un épisode dépressif majeur (EDM) selon le questionnaire DSM-5 (Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux –^{5e} édition), mais limités dans les deux études à l'apparition des symptômes au cours du troisième trimestre ou dans les 4 semaines suivant l'accouchement. Les sujets ont commencé le traitement jusqu'à 6 mois et jusqu'à 12 mois après l'accouchement pour l'étude 201B et l'étude 301, respectivement. Les sujets ont été suivis pendant 4 semaines après le traitement de 14 jours. Lors des deux études, l'utilisation concomitante d'antidépresseurs oraux existants était autorisée pour les patientes prenant une dose stable d'antidépresseur oral depuis au moins 30 jours avant la période de référence, et aucun changement d'antidépresseur concomitant n'était autorisé jusqu'au Jour 45 (fin du suivi de l'étude) dans l'étude 301 et jusqu'au Jour 15 (fin du traitement) dans l'étude 201B. Alors qu'une petite proportion de patientes (environ 15 à 19 %) dans les essais cliniques ont continué à prendre une dose stable de leur antidépresseur oral, les études n'étaient pas conçues ni suffisamment puissantes pour évaluer les effets de la zuranolone par rapport au placebo comme thérapie adjuvante chez les patientes présentant une réponse inadéquate à un antidépresseur.

Les deux études ont démontré une supériorité statistique pour le paramètre primaire, à savoir la modification par rapport à la référence au Jour 15 (jour de fin de traitement), des symptômes dépressifs mesurés par le score total HAMD-17, par rapport au placebo.

Tableau 7 - Résultats des études 217-PPD-301 et 217-PPD-201B pour le traitement de la DPP chez l'adulte

Paramètres primaires	Valeur associée et signification statistique pour la zuranolone à des doses spécifiques	Valeur associée et signification statistique pour le placebo
217-PPD-301* (zuranolone 50 mg) : Changement par rapport à la référence au Jour 15 du score total HAMD-17	n = 98 Score initial moyen (É.-T.) : 28,6 (2,49) Changement moyen des MC par rapport à la référence (ET) : -15,6 (0,82)	N = 97 Score moyen à la référence (É.-T.) : 28,8 (2,34) Changement moyen des MC par rapport à la référence (ET) : -11,6 (0,82)
	Différence ajustée par placebo (IC à 95 %) : -4,0 (-6,3, -1,7) $p^{\dagger} = 0,0007$	
217-PPD-201B (zuranolone 30 mg [‡]) : Changement par rapport à la référence au Jour 15 du score total HAMD-17	N = 76 Score moyen à la référence (É.-T.) : 28,4 (2,09) Changement moyen des MC par rapport à la référence (ET) : -17,8 (1,04)	N = 74 Score moyen à la référence (É.-T.) : 28,8 (2,32) Changement moyen des MC par rapport à la référence (ET) : -13,6 (1,07)
	Différence ajustée par placebo (IC à 95 %) : -4,2 (-6,9, -1,5) $p^{\dagger} = 0,0028$	

É.-T. : écart type; ET : erreur type; HAMD-17 : échelle d'évaluation de la dépression de Hamilton; IC : intervalle de confiance; MC : moindres carrés; N : nombre de sujets dans l'ensemble d'analyse complet de l'étude 217-PPD-301 et dans l'ensemble évaluant l'efficacité de l'étude 217-PPD-201B. Un signe négatif indique une amélioration des symptômes dépressifs postpartum.

[‡]Une autre formulation de capsules avec une biodisponibilité relative plus élevée que le ZURZUVAE – 30 mg étaient équivalents à 35 mg ZURZUVAE.

[†]Un modèle mixte pour mesures répétées (MMRM) a été utilisé pour l'analyse.

Tableau 8. Résultats pour les critères d'évaluation secondaires de l'étude clinique 217-PPD-301

Point temporel	Zuranolone 50 mg (N = 98)		Placebo (N = 97)		Différence ajustée par placebo (IC à 95 %) valeur de p
	Score moyen à la référence (É.-T.)	Changement moyen des MC par rapport à la référence (ET)	Score moyen à la référence (É.-T.)	Changement moyen des MC par rapport à la référence (ET)	
Paramètre : changement par rapport à la référence aux jours 3, 28 et 45 du score total HAMD-17[†]					
Jour 3	28,6 (2,49)	(n = 98) -9,5 (0,70)	28,8 (2,34)	(n = 96) -6,1 (0,71)	-3,4 (-5,4, -1,4) p = 0,0008
Jour 28		n = 77 -16,3 (0,88)		(n = 85) -13,4 (0,88)	-2,9 (-5,4, -0,5) p = 0,0203
Jour 45		(n = 84) -17,9 (0,90)		(n = 85) -14,4 (0,90)	-3,5 (-6,0, -1,0) p = 0,0067
Paramètre : changement par rapport à la référence au Jour 15 du score CGI-S[†]					
Jour 15	5,0 (0,66)	(n = 93) -2,2 (0,14)	4,9 (0,58)	(n = 90) -1,6 (0,14)	-0,6 (-0,9, -0,2) p = 0,0052

CGI-S : échelle de gravité des impressions cliniques globales; É.-T. : écart type; ET : erreur type; HAMD-17 : échelle d'évaluation de la dépression de Hamilton; IC : intervalle de confiance; N : nombre de sujets ayant participé à l'étude sur le syndrome d'alcoolisme fœtale; MC : moindres carrés. Un signe négatif indique une atténuation des symptômes dépressifs postpartum.

[†] Un modèle mixte pour mesures répétées (MMRM) a été utilisé pour l'analyse.

16. Toxicologie non clinique

Toxicologie générale :

La zuranolone a été évaluée dans des modèles toxicologiques chez le rat et le chien pendant une administration quotidienne allant jusqu'à 6 mois (rat) ou 9 mois (chien). Les limites de toxicité sans effet indésirable chez le rat étaient 3,4 fois plus élevées et la limite de toxicité sans effet indésirable chez le chien était 4,7 fois plus élevée que les expositions prévues à l'état d'équilibre chez l'humain après l'administration de la DMRH.

Potentiel d'abus et de dépendance :

Une chienne a été retrouvée morte quatre jours après l'arrêt d'un traitement répété à la dose de 2,5 mg/kg pendant 9 mois. Un chien mâle a été retrouvé mort deux jours après l'arrêt d'un traitement de 14 jours à la dose de 2,5 mg/kg, et une femelle a été euthanasiée en raison de tremblements graves et d'une incoordination quatre jours après l'arrêt d'un traitement de 14 jours à la dose de 2,5 mg/kg. Des convulsions ont été observées chez un chien mâle trois jours après l'arrêt d'un traitement répété à la dose de 2,5 mg/kg pendant 14 jours, et l'animal s'est rétabli. Des convulsions ayant entraîné la mort/l'euthanasie ont également été observées chez un chien mâle avant l'administration quotidienne

de 2 mg/kg, le 60e jour d'une période de traitement de 90 jours (3 mois), et chez une chienne avant l'administration quotidienne de 2,5 mg/kg, le 30e jour d'une période de traitement de 273 jours (9 mois). Comme les convulsions ont été observées avant l'administration du médicament, alors que les concentrations plasmatiques de zuranolone étaient à leur plus bas niveau, ces événements pourraient éventuellement être liés à des effets de sevrage. L'exposition plasmatique (ASC) à la dose sans effet nocif observé (DSENO) après 9 mois d'administration répétée était 4,7 fois l'exposition humaine au niveau de la DMRH, tandis qu'après 14 jours d'administration, elle était environ 3 fois l'exposition humaine au niveau de la DMRH.

Génotoxicité:

La zuranolone n'a révélé aucun caractère mutagène ni clastogène dans une batterie standard de tests sur la génotoxicité *in vitro* et *in vivo*.

Cancérogénicité :

La zuranolone n'a présenté aucun signe de cancérogénicité au cours d'une étude d'oncogénicité de 26 semaines chez des souris transgéniques ou d'une étude d'oncogénicité de 104 semaines chez des rats à des expositions plasmatiques environ 4 fois supérieures aux expositions à l'état d'équilibre prévues chez l'humain après l'administration quotidienne de la DMRH.

Toxicité pour la reproduction et le développement :

Il n'y a eu aucun effet lié à la zuranolone sur la fertilité ou la fonction reproductive dans les études pivots sur la fertilité et le développement embryonnaire précoce chez les rats mâles et femelles. Chez les rates, la persistance du dioestrus et la perte post-implantation ont augmenté à des doses supérieures ou égales à 3 mg/kg/jour. Lors de ces deux études, on a observé une augmentation de la sédation et de la mortalité proportionnelle à la dose. Sur la base de l'exposition atteinte à la dose sans effet nocif observé (DSENO), les marges d'innocuité pour l'exposition féminine en matière de toxicité maternelle et de fertilité étaient respectivement de 1,7 et 3,8 fois supérieures à la DMRH. Dans l'étude sur la fertilité masculine, l'exposition chez les hommes aux valeurs de la DSENO pour la toxicité masculine et la fertilité féminine était respectivement 1,2 et 2,6 fois supérieure à la DMRH.

Dans l'étude pivot sur le développement embryonnaire et fœtal chez le rat, des observations dose-dépendantes de diminution de l'activité, de sédation, de perte de conscience, d'hyperréactivité et de convulsions ont été notées dans tous les groupes traités, allant jusqu'à la mortalité dans le groupe ayant reçu la dose la plus élevée. De plus, une augmentation des résorptions et des pertes post-implantation ainsi qu'un poids utérin gravide plus faible ont été observés à la dose la plus élevée (22,5 mg/kg). Une diminution du poids fœtal (dose élevée uniquement) et une augmentation des malformations fœtales ont été observées à tous les niveaux de dose, considérées comme liées au traitement à 7,5 et 22,5 mg/kg/jour. La DSENO développementale était de 2,5 mg/kg/jour, ce qui représente une marge d'exposition 2,7 fois supérieure à l'exposition à la DMRH.

Une étude cruciale sur le développement embryonnaire et fœtal du lapin a été menée avec la zuranolone; cependant, en raison d'importantes incohérences d'exposition entre les animaux, l'étude n'a pas été jugée suffisante pour étayer des conclusions et demeure donc une incertitude à l'heure actuelle. Une étude de remplacement est en cours.

Dans une étude de développement pré-/postnatal chez le rat, l'administration orale de zuranolone pendant la grossesse et la lactation a entraîné une mortalité maternelle et des signes cliniques indésirables à 4 et à 10 mg/kg/jour. Une augmentation dose-dépendante de l'incidence et de la gravité de la sédation, de l'hyperréactivité, de la respiration difficile, des tremblements et des convulsions a

également été observée chez les animaux survivants. Les femelles ayant reçu de la zuranolone ont eu un nombre plus élevé de chiots mort-nés, aucun chiot né vivant, et 6 femelles ont vu toute leur portée mourir au cours des 4 premiers jours suivant la naissance. Une augmentation de la mortalité des chiots après la naissance est survenue à des doses ≥ 4 mg/kg/jour, comme en témoignent les indices de viabilité plus faibles dans ces groupes. Un manque d'allaitement et une prise de poids corporelle plus faible pendant la lactation et après le sevrage ont été observés chez les chiots des groupes de traitement maternel ≥ 4 mg/kg/jour. Aucun effet lié au traitement n'a été observé sur la maturation sexuelle, les évaluations neurocomportementales ou la capacité de reproduction de la progéniture jusqu'à 4 mg/kg/jour. La dose sans effet nocif observé (DSENO) pour la toxicité maternelle et développementale était de 1 mg/kg/jour, correspondant à des expositions maternelles 1,4 fois supérieure à la dose maximale recommandée chez l'humain (DMRH).

Toxicité juvénile :

La zuranolone a été administrée une seule fois aux rats le 7^e jour postnatal (ce qui correspond à une période de développement du cerveau de l'enfant allant du troisième trimestre de la grossesse à quelques années après la naissance). Une hypoactivité, une sédation et une respiration difficile, liées à la dose, ont été observées aux deux doses testées, avec un décès dans le groupe ayant reçu la dose élevée. Une augmentation de la neurodégénérescence apoptotique dans le cerveau a été observée à la dose la plus élevée testée. La dose sans effet (2,5 mg/kg) était associée à des expositions plasmatiques (ASC) comparables à celles chez l'homme à la DMRH.

Dans une étude de toxicité juvénile chez le rat, des observations liées à la dose, similaires à celles observées chez l'adulte, ont été notées après l'administration de zuranolone, notamment des tremblements, une respiration difficile, une diminution de l'activité, une sédation, une perte de conscience et une mortalité à la dose la plus élevée testée. Une diminution de l'apport alimentaire et une prise de poids ont été observées, sans impact sur la croissance osseuse. La DSENO était environ deux fois supérieure à l'exposition à la DMRH chez les mères.

Renseignements destinés aux patient·e·s

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

Pr **ZURZUVAE**^{MC}

Capsules de zuranolone

Ces Renseignements destinés aux patient·e·s sont rédigés pour la personne qui prendra **ZURZUVAE**. Il peut s'agir de vous ou d'une personne dont vous vous occupez. Lisez attentivement ces renseignements. Conservez-les, car vous devrez peut-être les relire.

Ces Renseignements destinés aux patient·e·s sont un résumé. Ils ne sont pas complets. Si vous avez des questions au sujet de ce médicament ou si vous souhaitez obtenir de plus amples renseignements au sujet de **ZURZUVAE**, adressez-vous à un professionnel de la santé.

Encadré sur les « mises en garde et précautions importantes »

Dépendance, abus et mésusage : Même si vous prenez ZURZUVAE exactement comme indiqué, vous pouvez être exposé à un risque d'abus, de mésusage et de dépendance, de dépendance physique et de sevrage. L'abus et le mésusage peuvent entraîner un surdosage ou la mort, surtout si vous prenez ZURZUVAE avec :

- Opioïdes.
- Alcool.
- Drogues illicites.

Votre professionnel de la santé doit :

- vous parler des risques liés au traitement par ZURZUVAE ainsi que des autres options de traitement (y compris non médicamenteuses).
- évaluer votre risque de ces comportements avant de prescrire ZURZUVAE.
- vous surveiller pendant votre traitement par ZURZUVAE afin de détecter tout signe ou symptôme de mauvaise utilisation ou d'abus. Si vous ressentez un besoin impérieux de ZURZUVAE, ou si vous ne l'utilisez pas conformément aux instructions, parlez-en immédiatement à votre professionnel de la santé.

Rangez ZURZUVAE dans un endroit sûr pour éviter le vol ou une mauvaise utilisation.

Diminution de la vigilance et de la coordination : ZURZUVAE peut diminuer votre vigilance et votre attention, ce qui peut affecter votre capacité à conduire en toute sécurité, à utiliser des machines ou à effectuer d'autres activités nécessitant de la vigilance ou une coordination physique (comme s'occuper d'un enfant).

- Ne conduisez pas, n'utilisez pas de machines et n'effectuez aucune autre activité dangereuse pendant au moins 12 heures après la prise de chaque dose au cours de votre traitement de 14 jours par ZURZUVAE.
- ZURZUVAE peut vous affecter pendant plus de 12 heures. Vous ne serez peut-être pas en mesure de déterminer par vous-même si vous pouvez conduire en toute sécurité ou dans quelle mesure le ZURZUVAE vous affecte.
- Si vous vous occupez d'un enfant, envisagez de prévoir une solution de garde alternative jusqu'à ce que vous sachiez comment ZURZUVAE vous affecte.
- La prise de ZURZUVAE avec d'autres déprimeurs du système nerveux central (tels que l'alcool,

les opioïdes, les benzodiazépines) peut aggraver ces symptômes.

Signalez à votre professionnel de santé si vous développez l'un de ces symptômes et s'ils s'aggravent pendant votre traitement par ZURZUVAE.

Automutilation ou suicide :

- Les antidépresseurs, tels que ZURZUVAE, peuvent augmenter le risque de pensées et d'actes suicidaires chez certains enfants, adolescents ou jeunes adultes au début du traitement ou lorsque la dose est modifiée. ZURZUVAE n'est pas approuvé pour une utilisation chez les enfants ou les adolescents.
- **Si vous avez des pensées suicidaires ou de vous faire du mal à tout moment, parlez-en immédiatement à votre professionnel de la santé ou rendez-vous à l'hôpital.** Vous serez étroitement surveillé(e) par votre professionnel de la santé dans cette situation.

Apparition ou aggravation de problèmes émotionnels ou comportementaux :

- Lorsque vous commencez à prendre ZURZUVAE ou lorsque votre dose est ajustée, vous pourriez vous sentir plus mal au lieu d'aller mieux. Vous pourriez ressentir des nouveaux sentiments d'agitation, d'hostilité, d'anxiété ou d'impulsivité, ou encore, une aggravation de ceux-ci.
- Pendant votre traitement par ZURZUVAE, il est important que vous et votre professionnel de la santé discutiez régulièrement de la façon dont vous vous sentez. Ils vous surveilleront de près afin de déceler tout signe d'émotions ou de comportements nouveaux ou aggravés pendant votre traitement par ZURZUVAE.
- Il peut être utile de dire à un parent ou à un ami proche que vous êtes déprimée. Demandez-leur de lire ce dépliant. Vous pourriez leur demander de vous dire s'ils :
 - pensent que votre dépression s'aggrave, ou
 - sont inquiets des changements dans votre comportement.
- Si votre dépression s'aggrave ou si vous constatez des changements de comportement, informez-en immédiatement votre professionnel de la santé. N'arrêtez pas de prendre ZURZUVAE de votre propre initiative.

À quoi sert ZURZUVAE :

ZURZUVAE est un médicament antidépresseur utilisé pour traiter la dépression du postpartum (DPP) modérée à grave chez l'adulte, après l'accouchement.

Comment fonctionne ZURZUVAE :

ZURZUVAE augmente l'activité de l'acide gamma-aminobutyrique (GABA) sur les récepteurs du cerveau. Le GABA est impliqué dans la régulation de l'humeur. On pense qu'en augmentant l'activité du GABA, ZURZUVAE peut aider les zones du cerveau touchées par la dépression.

Les ingrédients de ZURZUVAE sont :

Ingrédients médicinaux : zuranolone

Ingrédients non médicinaux : Les capsules de ZURZUVAE contiennent du dioxyde de silicium colloïdal; du croscarmellose sodique; du mannitol; de la cellulose microcristalline; de la silice colloïdale anhydre; du fumarate de stéaryle sodique. L'enveloppe de la capsule contient de la gélatine; de l'oxyde de fer rouge; du dioxyde de titane; de l'oxyde de fer jaune. L'inscription sur la capsule (à l'encre noire) contient de l'hydroxyde d'ammonium; de l'oxyde de fer noir; du propylèneglycol; une gomme-laque.

ZURZUVAE se présente sous la ou les formes pharmaceutiques suivantes :

Capsules à libération immédiate : 20 mg, 25 mg, 30 mg.

N'utilisez pas ZURZUVAE dans les cas suivants :

- vous êtes allergique à la zuranolone ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament.
- Vous êtes enceinte.

Consultez votre professionnel de la santé avant d'utiliser ZURZUVAE, afin d'assurer l'utilisation adéquate du médicament et d'aider à éviter les effets secondaires. Informez votre professionnel de la santé de votre état actuel et de vos problèmes de santé, notamment :

- si vous avez des problèmes rénaux;
- si vous avez des problèmes de foie;
- si vous avez des antécédents d'abus ou de dépendance à des médicaments sur ordonnance, de drogues illicites ou d'alcool;
- si vous avez été atteinte de dépression, de problèmes d'humeur ou de pensées ou comportements suicidaires;
- si vous tombez enceinte ou planifiez de l'être;
- si vous allaitez ou le prévoyez.

Autres mises en garde :

Grossesse : si vous pensez être enceinte ou si vous prévoyez le devenir, parlez-en à votre professionnel de la santé avant de prendre ZURZUVAE. Une contraception fiable doit être utilisée pendant votre traitement et pendant au moins 7 jours après l'arrêt du traitement. Pour exclure une grossesse, votre professionnel de la santé pourra vous demander de passer un test de grossesse avant de commencer un traitement par ZURZUVAE.

Allaitement : ZURZUVAE passe dans le lait maternel. Si vous allaitez, il est recommandé d'interrompre l'allaitement pendant le traitement par ZURZUVAE. Toutefois, vous et votre professionnel de la santé devriez discuter des risques et des bienfaits de l'allaitement maternel pendant la prise de ZURZUVAE. S'il est décidé que vous allaitez, surveillez votre enfant pour détecter d'éventuels effets secondaires, tels qu'une somnolence excessive ou une mauvaise alimentation. Si vous remarquez l'un de ces symptômes, signalez-le à votre professionnel de la santé.

Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous prenez, y compris : médicaments, vitamines, minéraux, suppléments naturels ou produits de médecine parallèle.

Interactions médicamenteuses graves :

Les interactions médicamenteuses graves avec ZURZUVAE comprennent :

- d'autres dépresseurs du système nerveux central tels que l'alcool, les benzodiazépines, les opioïdes, les hypnotiques, les gabapentinoïdes ou les sédatifs. La prise de ZURZUVAE avec ces médicaments peut aggraver tout trouble que vous pourriez ressentir.

Les produits suivants pourraient interagir avec ZURZUVAE :

- Certains médicaments antibiotiques tels que la rifampicine.
- Certains médicaments antifongiques, tels que le kétoconazole, le posaconazole, le voriconazole, l'itraconazole.
- Certains médicaments anti-VIH tels que le ritonavir, l'élvitégravir, le lopinavir, l'éfavirenz.
- Certains médicaments utilisés pour traiter l'épilepsie, tels que la carbamazépine, la phénytoïne et le phénobarbital.
- Certains médicaments utilisés pour traiter le cancer, comme le céritinib, l'idelalisib, le ribociclib, le tucatinib.
- Le millepertuis (remède à base de plantes contre la dépression).
- Les aliments ou boissons contenant du pamplemousse.

Comment utiliser ZURZUVAE :

- Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre professionnel de la santé. Vérifiez auprès de votre professionnel de la santé en cas de doute.
- Avalez les capsules de ZURZUVAE entières sans les mâcher, les écraser ou les ouvrir.
- **Prenez ZURZUVAE avec des aliments contenant des matières grasses.** Les aliments types contenant des matières grasses comprennent les noix, le beurre d'arachide, l'avocat, les œufs et le fromage.

Dose habituelle :

La dose recommandée est de 50 mg (deux capsules de 25 mg) une fois par jour, le soir, pendant 14 jours, en tant que traitement unique.

Votre professionnel de la santé peut réduire la dose à 40 mg (deux capsules de 20 mg), une fois par jour, le soir si vous ressentez des effets secondaires.

Il ne faut pas interrompre la prise de ZURZUVAE avant d'avoir terminé votre traitement de 14 jours, même si vous vous sentez mieux. Si vous pensez devoir interrompre votre traitement, parlez-en d'abord à votre professionnel de santé.

Surdose :

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop de ZURZUVAE, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional ou le numéro sans frais de Santé Canada, 1-844 POISON-X (1-844-764-7669) immédiatement, même en l'absence de symptômes. Ne conduisez pas, car vous pourriez commencer à avoir envie de dormir. Emportez toujours avec vous le contenant du médicament étiqueté pour le montrer au professionnel de la santé, même s'il ne reste plus de capsules.

Dose oubliée :

Si vous oubliez de prendre ZURZUVAE, sautez la dose oubliée et prenez la prochaine dose prévue, le lendemain. **Ne prenez pas de double dose ni de capsules supplémentaires pour compenser l'oubli de votre dose quotidienne.** Continuez à prendre le ZURZUVAE, une fois par jour, jusqu'à la fin du traitement de 14 jours.

Effets secondaires possibles de l'utilisation e ZURZUVAE :

Voici certains des effets secondaires que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez ZURZUVAE. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

- endormissement ou envie de dormir
- sensations vertigineuses
- diarrhée
- manque d'énergie
- difficulté à se rappeler certaines informations
- douleur à l'estomac
- tremblements ou frissons
- contractions musculaires
- douleurs musculaires
- engourdissement
- rash
- anxiété
- infection des voies urinaires

Effets secondaires graves et mesures à prendre à leur égard :

Fréquence/effet secondaire/symptôme	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez d'utiliser le médicament et obtenez immédiatement de l'aide médicale
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
Fréquent			
État confusionnel (sentiment de confusion) : difficulté à penser clairement		✓	
Inconnue			
Nouvelle apparition ou aggravation des problèmes comportementaux ou émotionnels : sentiment de détachement, impatience, agitation, colère, agressivité, nervosité, colérique		✓	
Réactions allergiques graves : gonflement de la langue ou de la gorge, problème de respiration, sifflement soudain, douleur ou oppression thoracique, essoufflement, gorge qui se serre, nausées, ou vomissements. D'autres réactions allergiques peuvent inclure des éruptions cutanées, des taches sur la peau ou des démangeaisons de la peau			✓
Pensées de mort ou de suicide : pensées de se faire du mal ou d'en faire à autrui			✓
Retrait : Les symptômes graves peuvent inclure : Convulsions (crises d'épilepsie, y compris certaines qui ne cessent pas) : perte de conscience accompagnée de secousses incontrôlables		✓	

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'un effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer à Santé Canada des 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 indésirables(Canada.ca/medicament-instrument-declaration) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courriel, ou par télécopieur; ou
- En téléphonant sans frais au 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 :

Conserver à température ambiante entre 15 °C et 25 °C.

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

Rapportez tout médicament non utilisé ou périmé à votre pharmacie pour qu'elle s'en débarrasse.

Pour en savoir plus sur ZURZUVAE :

- Parlez-en 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 patient-e-s. Ce document se trouve sur le site Web de Santé Canada ([Base de données sur les produits pharmaceutiques : Accéder à la base de données](#)) et sur le site Web du fabricant www.biogen.ca/products/ZURZUVAE_PM_FR; ou peut être obtenu en téléphonant au 1-866-477-3462.

Le présent feuillet a été rédigé par Biogen Canada Inc.

Date d'approbation : 2025-12-05