

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Venlafaxin	Retard	Sandoz	37,5	mg	gélules	à	libération	prolongée
Venlafaxin	Retard	Sandoz	75	mg	gélules	à	libération	prolongée
Venlafaxin	Retard	Sandoz	150	mg	gélules	à	libération	prolongée
Venlafaxin	Retard	Sandoz	225	mg	gélules	à	libération	prolongée

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Venlafaxin Retard Sandoz 37,5 mg gélules à libération prolongée

Chaque gélule à libération prolongée contient 42,45 mg de chlorhydrate de venlafaxine équivalent à 37,5 mg de venlafaxine.

Venlafaxin Retard Sandoz 75 mg gélules à libération prolongée

Chaque gélule à libération prolongée contient 84,9 mg de chlorhydrate de venlafaxine équivalent à 75 mg de venlafaxine.

Venlafaxin Retard Sandoz 150 mg gélules à libération prolongée

Chaque gélule à libération prolongée contient 169,8 mg de chlorhydrate de venlafaxine équivalent à 150 mg de venlafaxine.

Excipients à effet notoire
Chaque gélule contient 0,4 mg de Sunset Yellow FCF (E 110) et 0,2 mg d'Allura Red AC (E 129).

Venlafaxin Retard Sandoz 225 mg gélules à libération prolongée

Chaque gélule à libération prolongée contient 254,7 mg de chlorhydrate de venlafaxine équivalent à 225 mg de venlafaxine.

Excipients à effet notoire
Chaque gélule contient 0,02 mg d'azorubine (E 122).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gélule à libération prolongée.

Venlafaxin Retard Sandoz 37,5 mg gélules à libération prolongée

Gélule en gélatine dure, de couleur gris clair opaque/pêche opaque, mesurant environ 16 mm et présentant une bande d'encre rouge radiale, circulaire, épaisse et fine sur le corps et la tête de la gélule.

La gélule est remplie de 3 mini comprimés pelliculés, blancs à blanc cassé, ronde et biconvexe de 12,5 mg chacun.

Venlafaxin Retard Sandoz 75 mg gélules à libération prolongée

Gélule en gélatine dure, de couleur pêche opaque/pêche opaque, mesurant environ 19 mm et présentant une bande d'encre rouge radiale, circulaire, épaisse et fine sur le corps et la tête de la gélule.

La gélule est remplie de 6 mini comprimés pelliculés, blancs à blanc cassé, ronde et biconvexe 12,5 mg chacun.

Venlafaxin Retard Sandoz 150 mg gélules à libération prolongée

Gélule en gélatine dure, de couleur orange foncé/orange foncé opaque, mesurant environ 21 mm et présentant une bande d'encre blanche radiale, circulaire, épaisse et fine sur le corps et la tête de la gélule.

La gélule est remplie de 12 mini comprimés pelliculés, blancs à blanc cassé, ronde et biconvexe de 12,5 mg chacun.

Venlafaxin Retard Sandoz 225 mg gélules à libération prolongée

Gélule en gélatine dure, de couleur rose opaque/rose opaque mesurant environ 23 mm et présentant une bande d'encre bleue radiale, circulaire, épaisse et fine sur le corps et la tête de la gélule.

La gélule est remplie de 18 mini comprimés pelliculés, blancs à blanc cassé, ronde et biconvexe de 12,5 mg chacun.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Traitement des épisodes dépressifs majeurs.

Prévention de la récurrence d'épisodes dépressifs majeurs.

Traitement du trouble anxieux généralisé.

Traitement du trouble d'anxiété sociale.

Traitement du trouble panique, avec ou sans agoraphobie.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Épisodes dépressifs majeurs

La dose initiale recommandée de venlafaxine à libération prolongée est de 75 mg à prendre une fois par jour. Chez les patients qui ne répondent pas à la dose initiale de 75 mg/jour, des augmentations de doses allant jusqu'à une dose maximale de 375 mg/jour peuvent s'avérer bénéfiques. Les augmentations de la posologie peuvent être effectuées à 2 semaines d'intervalle ou plus. Lorsque la sévérité des symptômes le justifie sur le plan clinique, les augmentations de doses peuvent être effectuées à intervalles plus brefs, mais en respectant un délai minimal de 4 jours.

En raison du risque d'effets indésirables liés à la dose, la dose ne sera augmentée qu'après évaluation clinique (voir rubrique 4.4). Le traitement sera poursuivi à la plus faible dose efficace.

La durée de traitement doit être suffisamment longue, habituellement plusieurs mois, voire plus. Le traitement sera réévalué régulièrement au cas par cas. Un traitement à plus long terme peut également être indiqué dans la prévention de la récurrence d'épisodes dépressifs majeurs (EDM). Dans la plupart des cas, la dose recommandée dans la prévention de la récurrence d'EDM est la même que celle utilisée pendant le dernier épisode.

La prise des médicaments antidépresseurs doit être poursuivie pendant une durée d'au moins six mois après la rémission.

Trouble anxieux généralisé

La dose initiale recommandée de venlafaxine à libération prolongée est de 75 mg à prendre une fois par jour. Chez les patients qui ne répondent pas à la dose initiale de 75 mg/jour, des augmentations de doses allant jusqu'à une dose maximale de 225 mg/jour peuvent s'avérer bénéfiques. Les augmentations de la posologie peuvent être effectuées à 2 semaines d'intervalle ou plus.

En raison du risque d'effets indésirables liés à la dose, la dose ne sera augmentée qu'après évaluation clinique (voir rubrique 4.4). Le traitement sera poursuivi à la plus faible dose efficace.

La durée de traitement doit être suffisamment longue, habituellement plusieurs mois, voire plus. Ce traitement sera réévalué régulièrement pour chaque patient particulier.

Trouble d'anxiété sociale

La dose recommandée de venlafaxine à libération prolongée est de 75 mg à prendre une fois par jour. Aucune preuve n'indique que des doses plus élevées procurent un bénéfice supplémentaire.

Toutefois, chez certains patients qui ne répondent pas à la dose initiale de 75 mg/jour, des augmentations de doses allant jusqu'à une dose maximale de 225 mg/jour peuvent être envisagées. Les augmentations de posologie peuvent être effectuées à 2 semaines d'intervalle ou plus.

En raison du risque d'effets indésirables liés à la dose, la dose ne sera augmentée qu'après évaluation clinique (voir rubrique 4.4). Le traitement sera poursuivi à la plus faible dose efficace.

La durée de traitement doit être suffisamment longue, habituellement plusieurs mois, voire plus. Ce traitement sera réévalué régulièrement pour chaque patient particulier.

Trouble panique

Il est recommandé d'utiliser une dose de 37,5 mg/jour de venlafaxine à libération prolongée pendant 7 jours. La posologie sera ensuite portée à 75 mg/jour. Chez les patients qui ne répondent pas à la dose de 75 mg/jour, des augmentations de doses allant jusqu'à une dose maximale de 225 mg/jour peuvent s'avérer bénéfiques. Les augmentations de posologie peuvent être effectuées à 2 semaines d'intervalle ou plus.

En raison du risque d'effets indésirables liés à la dose, la dose ne sera augmentée qu'après évaluation clinique (voir rubrique 4.4). Le traitement sera poursuivi à la plus faible dose efficace.

La durée de traitement doit être suffisamment longue, habituellement plusieurs mois, voire plus. Ce traitement sera réévalué régulièrement au cas par cas.

Patients âgés

Aucun ajustement spécifique de la posologie n'est jugé nécessaire sur la seule base de l'âge du patient. Il convient toutefois d'être prudent lors du traitement des personnes âgées (notamment en raison du risque d'altération de la fonction rénale et d'éventuelles modifications de la sensibilité et de l'affinité aux neurotransmetteurs qui pourraient se produire en raison de l'âge). La dose utilisée sera toujours la plus faible dose efficace et un contrôle étroit des patients sera instauré lorsqu'une augmentation de dose s'avère nécessaire.

Population pédiatrique

L'utilisation de la venlafaxine n'est pas recommandée chez les enfants et les adolescents.

Des essais cliniques contrôlés menés chez des enfants et adolescents présentant un épisode dépressif majeur n'ont pas démontré l'efficacité de la venlafaxine et ne permettent pas d'étayer son utilisation chez ces patients (voir rubriques 4.4 et 4.8).

L'efficacité et la sécurité de la venlafaxine dans d'autres indications n'ont pas été établies chez l'enfant et l'adolescent en dessous de 18 ans.

Insuffisance hépatique

Une diminution de 50% de la posologie sera généralement envisagée chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée. En raison de la variabilité interindividuelle de la clairance, une adaptation individuelle de la posologie pourrait néanmoins être souhaitable.

Les données disponibles pour les patients présentant une insuffisance hépatique sévère sont limitées. La prudence est de rigueur et une réduction de plus de 50% de la posologie sera envisagée. Il y a lieu d'évaluer le bénéfice éventuel par rapport au risque que comporte le traitement de patients souffrant d'une insuffisance hépatique grave.

Insuffisance rénale

Bien qu'une modification de la posologie ne soit pas nécessaire chez les patients dont le débit de filtration glomérulaire (DFG) se situe entre 30 et 70 ml/minute, la prudence est de rigueur. Chez les patients hémodialysés et les patients présentant une insuffisance rénale sévère (DFG < 30 ml/min), la dose doit être réduite de 50%. En raison de la variabilité interindividuelle de la clairance chez ces patients, une adaptation individuelle de la posologie pourrait néanmoins être souhaitable.

Symptômes de sevrage observés lors de l'arrêt du traitement par venlafaxine

Il faut éviter d'interrompre brutalement le traitement. Lors de l'arrêt du traitement par venlafaxine, il y a lieu de diminuer la dose progressivement sur une période d'au moins une à deux semaine(s) afin de limiter le risque de réaction de sevrage (voir rubriques 4.4 et 4.8). Toutefois, la durée de la diminution progressive et l'importance de la réduction de la dose peuvent dépendre de la dose, de la durée du traitement et du patient individuel. Chez certains patients, l'arrêt du traitement peut devoir se faire très progressivement sur des périodes de plusieurs mois ou davantage. En cas de symptômes intolérables consécutifs à une diminution de la dose ou à l'arrêt du traitement, une reprise de la dose prescrite précédemment peut être envisagée. Par la suite, le médecin pourra continuer à diminuer la dose, mais selon un rythme plus lent.

Mode d'administration

Voie orale.

Il est recommandé de prendre les gélules de venlafaxine à libération prolongée avec des aliments, environ à la même heure chaque jour. Les gélules doivent être avalées entières avec du liquide ; elles ne peuvent être divisées, écrasées, mâchées ou dissoutes.

Les patients traités par venlafaxine sous forme de comprimés à libération immédiate peuvent passer à la venlafaxine sous forme de gélules à libération prolongée à la dose journalière équivalente la plus proche. Par exemple, une prise unique quotidienne de 75 mg de venlafaxine sous forme de gélules à libération prolongée peut remplacer deux prises quotidiennes de 37,5 mg de venlafaxine sous forme de comprimés à libération immédiate. Des ajustements individuels de la posologie pourraient s'avérer nécessaires.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la venlafaxine ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Un traitement simultané par un inhibiteur de la monoamine-oxydase (IMAO) irréversible est contre-indiqué en raison du risque de syndrome sérotoninergique caractérisé par des symptômes tels qu'agitation, tremblements et hyperthermie. Ne pas instaurer un traitement par venlafaxine moins de 14 jours après l'arrêt d'un traitement par un IMAO irréversible.

D'autre part, la venlafaxine doit être interrompue pendant au moins de 7 jours avant d'instaurer un traitement par un IMAO irréversible (voir rubriques 4.4 et 4.5).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Surdosage

Compte tenu de ses effets sur le SNC et de sa capacité à entraîner une aggravation clinique des troubles psychiatriques ainsi que du risque d'interactions indésirables avec la venlafaxine, notamment des effets déprimeurs sur le SNC, il doit être recommandé aux patients d'éviter la consommation d'alcool (rubrique 4.5). Le surdosage en venlafaxine a été essentiellement rapporté en association avec la prise d'alcool et/ou d'autres médicaments, notamment pour les cas connaissant une issue fatale (rubrique 4.9).

Afin de réduire le risque de surdosage, les prescriptions de venlafaxine devront se limiter à la plus petite quantité de médicament compatible avec une bonne prise en charge du patient (voir rubrique 4.9).

Suicide/pensées suicidaires ou aggravation clinique

La dépression est associée à un risque accru de pensées suicidaire, d'automutilation et de suicide (événements apparentés au suicide). Ce risque persiste jusqu'à l'obtention d'une rémission significative. Puisqu'il est possible qu'aucune amélioration ne se produise dans les premières semaines du traitement, voire plus, les patients doivent être étroitement surveillés jusqu'à l'obtention d'une telle amélioration. L'expérience clinique générale a montré que le risque de suicide peut augmenter au cours des premières étapes du rétablissement.

D'autres pathologies psychiatriques pour lesquelles la venlafaxine est prescrite peuvent également être associées à un risque accru d'événements suicidaires. En outre, ces pathologies peuvent être associées à un trouble dépressif majeur. Lors du traitement de patients présentant un trouble dépressif majeur, les mêmes précautions doivent être prises que lors du traitement des patients atteints d'autres troubles psychiatriques.

On sait que les patients qui ont des antécédents d'événements suicidaires et ceux qui présentent un degré significatif d'idées suicidaires avant le début du traitement présentent un risque accru de pensées suicidaires ou de tentatives de suicide et doivent bénéficier d'un suivi étroit pendant la durée du traitement. Une méta-analyse des études cliniques contrôlées par placebo, évaluant les antidépresseurs chez des patients adultes atteints de troubles psychiatriques, a mis en évidence un risque accru de comportement suicidaire avec les antidépresseurs par rapport au placebo chez les patients âgés de moins de 25 ans.

La pharmacothérapie s'accompagnera d'un suivi étroit des patients et plus particulièrement de ceux à risque élevé, surtout dans les phases précoces du traitement et après des modifications de dose. Il y a lieu d'avertir les patients (ainsi que les personnes qui prennent soin d'eux) de la nécessité d'être attentif à l'apparition de toute aggravation clinique, de tout comportement ou pensée suicidaire ou de toute modification inhabituelle du comportement, et de consulter un médecin immédiatement si ces symptômes devaient se présenter.

Population pédiatrique

Venlafaxine ne doit pas être utilisée dans le traitement des enfants et adolescents de moins de 18 ans. Lors d'essais cliniques, les comportements suicidaires (tentative de suicide et pensées suicidaires) et l'hostilité (principalement agressivité, comportement d'opposition et colère) ont été observés plus fréquemment chez les enfants et adolescents traités par antidépresseur que chez ceux traités par placebo. Si néanmoins, sur la base d'une nécessité clinique, la décision de traiter devait être prise, il conviendrait de surveiller étroitement le patient afin de déceler l'apparition éventuelle de symptômes suicidaires. En outre, aucune donnée de sécurité à long terme n'est disponible pour les enfants et adolescents quant à la croissance, à la maturation et au développement cognitif et comportemental de ce groupe de patients.

Syndrome sérotoninergique

Comme avec d'autres agents sérotoninergiques, un syndrome sérotoninergique, une affection pouvant engager le pronostic vital, peut survenir lors d'un traitement avec la venlafaxine, en particulier en cas d'utilisation concomitante avec d'autres substances susceptibles d'affecter le système de neurotransmission sérotoninergique (notamment les triptans, les ISRS, les ISRN, les antidépresseurs tricycliques, les amphétamines, le lithium, la sibutramine, le millepertuis [*Hypericum perforatum*], les opioïdes [par ex. : la buprénorphine, le fentanyl et ses analogues, le tramadol, le dextrométhorphan, le tapentadol, la péthidine, la méthadone et la pentazocine]), avec les médicaments altérant le métabolisme sérotoninergique (tels que les IMAO comme par ex. bleu de méthylène), avec les précurseurs de la sérotonine (comme les suppléments contenant du tryptophane) ou avec des antipsychotiques ou d'autres antagonistes dopaminergiques (voir rubriques 4.3 et 4.5).

Les symptômes du syndrome sérotoninergique peuvent inclure des modifications de l'état mental (par ex. agitation, hallucinations, coma), une instabilité du système nerveux autonome (par ex. tachycardie, tension artérielle instable, hyperthermie), des anomalies neuromusculaires (par ex. hyperréflexie, incoordination) et/ou des symptômes gastro-intestinaux (par ex. nausées, vomissements, diarrhée). Dans sa forme la plus sévère, le syndrome sérotoninergique peut ressembler à un SMN, qui est caractérisé par une hyperthermie, une rigidité musculaire, une instabilité du système nerveux autonome, avec de possibles fluctuations rapides des constantes vitales et des altérations de l'état mental.

Si un traitement concomitant à base de venlafaxine et d'autres médicaments susceptibles d'affecter les systèmes de neurotransmetteurs sérotoninergiques et/ou dopaminergiques est cliniquement justifié, il sera recommandé de suivre le patient de près, notamment au moment de l'instauration du traitement et des augmentations posologiques.

L'utilisation concomitante de la venlafaxine avec des précurseurs de la sérotonine (tels que les suppléments contenant du tryptophane) n'est pas recommandée.

Glaucome à angle fermé

Une mydriase peut survenir en association avec la venlafaxine. Il est recommandé de surveiller étroitement les patients dont la pression intraoculaire est élevée ou les patients à risque de glaucome à angle fermé.

Tension artérielle

Des élévations de la tension artérielle liées à la dose ont été fréquemment signalées avec la venlafaxine. Des cas d'hypertension grave, nécessitant un traitement immédiat, ont été signalés depuis la mise sur le marché. Un dépistage rigoureux de l'hypertension artérielle sera effectué chez tous les patients et toute hypertension préexistante sera contrôlée avant l'instauration du traitement. La tension artérielle sera mesurée périodiquement, après instauration du traitement et après toute augmentation de dose. La prudence est de rigueur chez les patients présentant une affection sous-jacente susceptible d'être aggravée suite à des élévations de la tension artérielle, par ex. ceux dont la fonction cardiaque est altérée.

Fréquence cardiaque

Une accélération de la fréquence cardiaque peut apparaître, surtout à doses élevées. La prudence est de rigueur chez les patients présentant une affection sous-jacente susceptible d'être aggravée suite à une élévation de la fréquence cardiaque.

Pathologie cardiaque et risque d'arythmie

La venlafaxine n'a pas été évaluée chez les patients ayant un antécédent récent d'infarctus du myocarde ou de pathologie cardiaque instable. La prudence est donc de rigueur chez ces patients.

Depuis la mise sur le marché, des cas d'allongement de l'intervalle QTc, de torsades de pointes, de tachycardie ventriculaire et d'arythmies cardiaques fatales ont été signalés lors de l'utilisation de venlafaxine, surtout dans le cadre de surdosages ou chez les patients présentant d'autres facteurs de risque d'allongement de l'intervalle QTc / de torsades de pointes. Il y a lieu d'évaluer le rapport risques/bénéfices avant de prescrire de la venlafaxine à des patients à risque élevé d'arythmie cardiaque grave ou d'allongement de l'intervalle QTc (voir rubriques 5.1).

Convulsions

Des convulsions peuvent apparaître en cours de traitement par venlafaxine. Comme avec tous les antidépresseurs, il convient d'être prudent lors de l'instauration de venlafaxine chez les patients ayant un antécédent de convulsions, et d'instaurer un suivi étroit des patients concernés. Le traitement sera interrompu chez tout patient présentant des convulsions.

Hyponatrémie

Des cas d'hyponatrémie et/ou de syndrome d'antidiurèse inappropriée (SIADH) peuvent survenir en cours de traitement par venlafaxine. Ces cas ont été plus fréquemment signalés chez les patients déshydratés ou présentant une déplétion volémique. Les patients âgés, les patients sous diurétiques et les patients présentant une déplétion volémique de quelque origine qu'elle soit peuvent être exposés à un risque accru.

Saignements anormaux

Les médicaments qui inhibent la capture de la sérotonine peuvent produire une diminution de la fonction plaquettaire. Les événements hémorragiques liés à l'utilisation d'ISRS et d'IRSN pouvaient varier : des ecchymoses, des hématomes, des épistaxis et des pétéchies à des hémorragies gastro-intestinales potentiellement mortelles. Le risque d'hémorragie peut être accru chez les patients sous venlafaxine. Tout comme avec d'autres inhibiteurs de la recapture de la sérotonine, il y a lieu d'être prudent lors de l'utilisation de venlafaxine chez les patients prédisposés aux hémorragies, y compris les patients sous anticoagulants ou antiagrégants plaquettaires.

Les ISRS et IRSNA peuvent augmenter le risque d'hémorragie du post-partum (voir rubriques 4.6, 4.8).

Cholestérolémie

Des élévations cliniquement pertinentes de la cholestérolémie ont été notées chez 5,3% des patients sous venlafaxine et chez 0,0% de patients sous placebo traités pendant au moins 3 mois dans des essais contrôlés par placebo. Lors de traitements prolongés, des mesures de la cholestérolémie seront envisagées.

Administration concomitante d'agents amaigrissants

La sécurité et l'efficacité du traitement par venlafaxine en association avec des agents amaigrissants, y compris la phentermine, n'ont pas été établies. La coadministration de venlafaxine et d'agents amaigrissants n'est pas recommandée. La venlafaxine n'est pas indiquée lorsque l'objectif est uniquement de perdre du poids ou en association avec d'autres produits.

Manie/Hypomanie

Des cas de manie/hypomanie peuvent survenir chez une faible proportion de patients souffrant de troubles de l'humeur et traités par antidépresseurs, notamment par venlafaxine. Comme avec d'autres antidépresseurs, il y a lieu d'être prudent lors de l'utilisation de venlafaxine chez les patients qui ont un antécédent personnel ou familial de trouble bipolaire.

Agressivité

Des cas d'agressivité peuvent survenir chez un petit nombre de patients qui ont pris des antidépresseurs, notamment de la venlafaxine. Ce comportement a été signalé lors de l'instauration du traitement, lors des modifications de dose et à l'arrêt du traitement.

Comme avec d'autres antidépresseurs, il convient d'être prudent lors de l'utilisation de venlafaxine chez les patients ayant un antécédent d'agressivité.

Arrêt du traitement

Il est bien connu que les antidépresseurs provoquent des effets de sevrage, et ces effets peuvent parfois être prolongés et sévères. Des suicides/pensées suicidaires et une agressivité ont été observés chez des patients lors de modifications du schéma posologique de la venlafaxine, y compris lors de l'arrêt du traitement. Par conséquent, les patients doivent être étroitement surveillés lorsque la dose est réduite ou lors de l'arrêt du traitement (voir ci-dessus, à la rubrique 4.4 - Suicide/idées suicidaires ou aggravation clinique, et Agressivité).

Les symptômes de sevrage à l'arrêt du traitement sont fréquents, surtout si l'arrêt est brutal (voir rubrique 4.8). Dans les essais cliniques, des événements indésirables liés à l'arrêt du traitement (pendant et après la réduction progressive de la dose) sont survenus chez environ 31% des patients traités par venlafaxine et chez environ 17% des patients sous placebo.

Le risque de symptômes de sevrage peut dépendre de plusieurs facteurs, notamment la durée et la dose de traitement ainsi que le rythme de diminution de la dose. Les réactions indésirables les plus fréquemment rapportées sont : des étourdissements, des troubles sensoriels (y compris paresthésie), des troubles du sommeil (y compris insomnie et rêves intenses), de l'agitation ou de l'anxiété, des nausées et/ou des vomissements, des tremblements, des céphalées, troubles visuels et hypertension. Généralement, ces symptômes sont d'intensité légère à modérée, mais ils peuvent être sévères chez certains patients. Ces symptômes surviennent habituellement au cours des premiers jours qui suivent l'arrêt du traitement, mais certains cas très rares font état de ces symptômes chez des patients ayant oublié par inadvertance de prendre une dose. Ces symptômes sont généralement spontanément résolutifs et disparaissent la plupart du temps en 2 semaines, mais ils peuvent perdurer chez certains patients (2 à 3 mois, voire plus). Lors de l'arrêt du traitement, il est donc conseillé de réduire progressivement la prise de venlafaxine sur une période de plusieurs semaines ou mois, en fonction des besoins du patient (voir rubrique 4.2). Chez certains patients, l'arrêt du traitement peut prendre des mois, voire plus longtemps.

Akathisie/agitation psychomotrice

L'utilisation de venlafaxine a été associée à l'apparition d'akathisie, caractérisée par une agitation subjectivement désagréable voire pénible, et par un besoin de bouger régulièrement, accompagné d'une incapacité à rester assis ou debout sans bouger. Ce phénomène est plus susceptible de se produire au cours des toutes premières semaines de traitement. Chez les patients qui développent ces symptômes, une augmentation de la dose pourrait avoir un effet néfaste.

Sécheresse buccale

Une sécheresse buccale est signalée chez 10% des patients traités par venlafaxine. Elle peut augmenter le risque de carie et il y a lieu d'aviser les patients de l'importance d'une bonne hygiène dentaire.

Diabète

Chez les patients diabétiques, le traitement par un ISRS ou par venlafaxine peut altérer le contrôle de la glycémie. Il pourra s'avérer nécessaire d'ajuster les doses d'insuline et/ou du médicament antidiabétique.

Dysfonction sexuelle

Les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS)/inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (ou norépinéphrine) (IRSN) pourraient causer des symptômes de dysfonction sexuelle (voir rubrique 4.8). Des cas de dysfonction sexuelle dont les symptômes se sont prolongés malgré l'arrêt du traitement par des ISRS/IRSN ont été rapportés.

Interactions médicamenteuses testées en laboratoire

Au cours des tests de dépistage urinaire de la phéncyclidine (PCP) et de l'amphétamine, des résultats faussement positifs ont été rapportés chez les patients prenant de la venlafaxine. Cela est dû au manque de spécificité des tests de dépistage. Des résultats faussement positifs peuvent être attendus pendant plusieurs jours après l'arrêt du traitement par venlafaxine. Les tests de confirmation, tels que la chromatographie en phase gazeuse et la spectrométrie de masse sépareront la venlafaxine de la PCP et de l'amphétamine.

Gélules à libération prolongée à 150 mg et 225 mg :

Venlafaxin Retard Sandoz contient du sodium et des colorants azoïques

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par gélule à libération prolongée, c'est-à-dire qu'il est essentiellement "sans sodium".

Gélules à libération prolongée à 150 mg :

Ce médicament contient les colorants azoïques Sunset Yellow FCF (E 110) et Allura Red AC (E 129) qui peuvent provoquer des réactions allergiques.

Gélules à libération prolongée à 225 mg :

Ce médicament contient le colorant azoïque Carmoisine (E 122) qui peut provoquer des réactions allergiques.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO)

IMAO irréversibles non sélectifs

La venlafaxine ne doit pas être utilisée en association avec des IMAO irréversibles non sélectifs. La venlafaxine ne doit pas être instaurée moins de 14 jours après l'arrêt d'un traitement par un IMAO irréversible non sélectif. D'autre part, un délai d'au moins 7 jours sera respecté entre l'arrêt d'un traitement par venlafaxine et l'instauration d'un traitement par un IMAO irréversible non sélectif (voir rubriques 4.3 et 4.4).

IMAO réversible sélectif (moclobémide)

En raison du risque de syndrome sérotoninergique, l'association de venlafaxine et d'un IMAO réversible et sélectif, comme le moclobémide, n'est pas recommandée. Après un traitement par un IMAO réversible, un délai de moins de 14 jours peut être appliqué avant l'instauration d'un traitement par venlafaxine. D'autre part, Il est recommandé de respecter un délai d'au moins 7 jours entre l'arrêt d'un traitement par venlafaxine et l'instauration d'un traitement par un IMAO réversible (voir rubrique 4.4).

IMAO réversible non sélectif (linézolide)

L'antibiotique linézolide est un IMAO faible, réversible et non sélectif et ne doit pas être administré à des patients traités par venlafaxine (voir rubrique 4.4).

Des réactions indésirables graves ont été signalés chez des patients qui avaient récemment arrêté un traitement par IMAO et débuté un traitement par venlafaxine ou qui avaient récemment arrêté un traitement par venlafaxine avant l'instauration d'un traitement par IMAO. Ces réactions comprenaient tremblements, myoclonies, diaphorèse, nausées, vomissements, bouffées vasomotrices, étourdissements et hyperthermie dont les caractéristiques évoquaient un syndrome malin des neuroleptiques, convulsions et décès.

Syndrome sérotoninergique

Comme avec d'autres agents sérotoninergiques, le syndrome sérotoninergique, un trouble potentiellement mortel, peut se développer lors d'un traitement par venlafaxine, notamment en cas d'utilisation simultanée d'autres médicaments susceptibles d'affecter le système de neurotransmission sérotoninergique (y compris les triptans, les ISRS, les IRSN, les antidépresseurs tricycliques, l'amphétamine, le lithium, la sibutramine ou le millepertuis perforé [*Hypericum perforatum*], les opioïdes [par ex. : la buprénorphine, le fentanyl et ses analogues, le tramadol, le dextrometorphane, le tapentadol, la péthidine, la méthadone, la pentazocine]), d'agents altérant le métabolisme de la sérotonine (tels que les inhibiteurs MAO, comme le bleu de méthylène) ou de précurseurs de la sérotonine (tels que les suppléments contenant du tryptophane) ou d'antipsychotiques ou d'autres antagonistes de la dopamine (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Si un traitement concomitant à base de venlafaxine et d'un ISRS, d'un IRSN ou d'un agoniste des récepteurs de la sérotonine (triptan) est cliniquement justifié, il sera recommandé de suivre le patient de près, notamment au moment de l'instauration du traitement et des augmentations posologiques. L'utilisation concomitante de la venlafaxine avec des précurseurs de la sérotonine (tels que les suppléments contenant du tryptophane) n'est pas recommandée (voir rubrique 4.4).

Substances agissant sur le SNC

Le risque lié à l'utilisation de venlafaxine en association avec d'autres substances agissant sur le SNC n'a pas été évalué de manière systématique. Par conséquent, la prudence est de rigueur lors de la prise de venlafaxine en association avec d'autres substances agissant sur le SNC.

Éthanol

Compte tenu de ses effets sur le SNC et de sa capacité à entraîner une aggravation clinique des troubles psychiatriques ainsi que du risque d'interactions indésirables avec la venlafaxine, notamment des effets déprimeurs sur le SNC, il doit être recommandé aux patients d'éviter la consommation d'alcool.

Médicaments allongeant l'intervalle QT

Le risque d'allongement de l'intervalle QTc et/ou d'arythmie ventriculaire (par ex. torsades de pointes) est accru lors d'une utilisation concomitante de la venlafaxine avec d'autres médicaments qui allongent l'intervalle QTc. L'administration concomitante de tels médicaments doit être évitée (voir rubrique 4.4).

Les classes de médicaments comprennent les suivantes :

- les agents antiarythmiques de classe Ia et III (par ex. la quinidine, l'amiodarone, le sotalol et le dofétilide)
- certains neuroleptiques (par ex. la thioridazine)
- certains macrolides (par ex. l'érythromycine)
- certains antihistaminiques
- certains quinolones (par ex. la moxifloxacine)

Cette liste n'est pas exhaustive et l'utilisation de tout autre médicament individuel connu pour allonger de

manière significative l'intervalle QT, devra être évitée.

Effets d'autres médicaments sur la venlafaxine

Kétoconazole (Inhibiteur du CYP3A4)

Une étude pharmacocinétique portant sur le kétoconazole administré à des métaboliseurs rapides (MR) et lents (ML) du CYP2D6 a mis en évidence des ASC plus élevées de la venlafaxine (de respectivement 70% et 21% chez les sujets ML et MR du CYP2D6) et de l'O-déméthylvenlafaxine (de respectivement 33% et 23% chez les sujets ML et MR du CYP2D6) après administration de kétoconazole. L'utilisation simultanée d'inhibiteurs du CYP3A4 (par ex. atazanavir, clarithromycine, indinavir, itraconazole, voriconazole, posaconazole, kétoconazole, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, télichromycine) et de venlafaxine peut augmenter les concentrations de venlafaxine et d'O-déméthylvenlafaxine. La prudence est dès lors de rigueur lorsque le traitement d'un patient comprend à la fois un inhibiteur du CYP3A4 et de la venlafaxine.

Effet de la venlafaxine sur d'autres médicaments

Lithium

Un syndrome sérotoninergique peut survenir lors de l'utilisation simultanée de venlafaxine et de lithium (voir Syndrome sérotoninergique).

Diazépam

La venlafaxine n'a aucun effet sur la pharmacocinétique et la pharmacodynamique du diazépam et de son métabolite actif, le déméthyl-diazépam. Le diazépam ne semble pas influencer la pharmacocinétique de la venlafaxine ou de l'O-déméthylvenlafaxine. L'existence d'une interaction pharmacocinétique et/ou pharmacodynamique avec d'autres benzodiazépines n'est pas connue.

Imipramine

La venlafaxine n'a pas influencé la pharmacocinétique de l'imipramine et de la 2-OH-imipramine. Une augmentation dose-dépendante d'un facteur 2,5 à 4,5, a été observée au niveau de l'ASC de la 2-OH-desipramine lors de l'administration quotidienne de 75 mg à 150 mg de venlafaxine. L'imipramine n'influencait pas la pharmacocinétique de la venlafaxine ou de la O-déméthylvenlafaxine. La signification clinique de cette interaction n'est pas connue. La prudence est de rigueur lors de la coadministration de venlafaxine et d'imipramine.

Halopéridol

Une étude pharmacocinétique portant sur l'halopéridol a révélé une diminution de 42% de la clairance orale totale, une augmentation de 70% de l'ASC et une augmentation de 88% de la C_{max} , mais aucun effet sur la demi-vie de l'halopéridol. Ces observations doivent être prises en compte chez les patients traités simultanément par halopéridol et venlafaxine. La signification clinique de cette interaction n'est pas connue.

Rispéridone

La venlafaxine augmentait de 50% l'ASC de la rispéridone mais ne modifiait pas significativement le profil pharmacocinétique de la fraction active totale (rispéridone plus 9-OH-rispéridone). La signification clinique de cette interaction n'est pas connue.

Métoprolol

L'administration simultanée de venlafaxine et de métoprolol à des volontaires en bonne santé, dans le cadre d'une étude d'interaction pharmacocinétique pour les deux médicaments, a entraîné une augmentation d'environ 30-40% des concentrations plasmatiques de métoprolol sans modifier les

concentrations plasmatiques de son métabolite actif, l' α -hydroxymétoprolol. La pertinence clinique de ce résultat chez les patients hypertendus n'est pas connue. Le métoprolol ne modifiait pas le profil pharmacocinétique de la venlafaxine ou de son métabolite actif, l'O-déméthylvenlafaxine. La prudence est de rigueur lors de la coadministration de venlafaxine et de métoprolol.

Indinavir

Une étude pharmacocinétique portant sur l'indinavir a mis en évidence une diminution de 28% de l'ASC et une diminution de 36% de la C_{max} de l'indinavir. L'indinavir n'influçait pas la pharmacocinétique de la venlafaxine et de l'O-déméthylvenlafaxine. La signification clinique de cette interaction n'est pas connue.

Substances actives métabolisées par les isoenzymes du cytochrome P450

Les études in vivo montrent que la venlafaxine est un inhibiteur relativement faible du CYP2D6. La venlafaxine n'inhibe pas le CYP3A4 (alprazolam et carbamazépine), le CYP1A2 (caféine) et le CYP2C9 (tolbutamide) ou le CYP2C19 (diazépam) in vivo.

Contraceptifs oraux

Dans le cadre de l'expérience acquise depuis la commercialisation du produit, des grossesses accidentelles ont été rapportées chez les personnes prenant un contraceptif oral lors du traitement par venlafaxine. On ne dispose d'aucune preuve certaine indiquant que ces grossesses résultaient d'une interaction médicamenteuse avec la venlafaxine. Aucune étude sur les interactions avec les contraceptifs hormonaux n'a été réalisée.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas de données adéquates concernant l'utilisation de la venlafaxine chez la femme enceinte.

Des études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Le risque potentiel chez l'être humain n'est pas connu. La venlafaxine ne sera administrée chez la femme enceinte que si les bénéfices escomptés l'emportent sur les risques potentiels.

Comme avec d'autres inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (ISRS/IRSN), des symptômes de sevrage peuvent apparaître chez le nouveau-né si la venlafaxine est utilisée jusqu'à la naissance ou juste avant celle-ci. Comme avec d'autres inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (SSRI/SNRI), des symptômes de sevrage peuvent survenir chez le nouveau-né lorsque la venlafaxine a été utilisée jusqu'à l'accouchement ou peu avant. Certains nouveau-nés exposés à la venlafaxine en fin de troisième trimestre ont développé des complications nécessitant une alimentation entérale par sonde, une assistance respiratoire ou une hospitalisation prolongée. Ces complications peuvent survenir immédiatement après l'accouchement.

Des données épidémiologiques semblent indiquer que l'utilisation d'ISRS pendant la grossesse, en particulier en fin de grossesse, peut augmenter le risque d'hypertension pulmonaire persistante du nouveau-né (HPPN). Bien qu'aucune étude n'ait étudié l'association de l'HPPN et du traitement par IRSN, ce risque potentiel ne peut être exclu avec la venlafaxine, compte tenu du mécanisme d'action similaire (inhibition de la recapture de sérotonine).

Les symptômes suivants peuvent être observés chez les nouveau-nés dont la mère a utilisé un ISRS/IRSN en fin de grossesse : irritabilité, tremblements, hypotonie, pleurs persistants et troubles de la succion ou du sommeil.

Ces symptômes peuvent être dus soit à un effet sérotoninergique, soit à l'exposition. Dans la majorité des cas, ces complications apparaissent immédiatement ou dans les 24 heures qui suivent l'accouchement.

Les données issues d'études observationnelles indiquent un risque accru (moins de 2 fois supérieur) d'hémorragie du post-partum faisant suite à une exposition aux ISRS/IRSNA dans le mois précédant la naissance (voir rubriques 4.4, 4.8).

Allaitement

La venlafaxine et son métabolite actif, l'O-déméthylvenlafaxine, sont excrétés dans le lait maternel. Depuis la commercialisation, des cas de nourrissons allaités présentant des pleurs persistants, une irritabilité et des troubles du sommeil ont été rapportés. Des symptômes correspondant à ceux de sevrage de la venlafaxine ont également été rapportés après l'arrêt de l'allaitement. Un risque pour l'enfant allaité ne peut être exclu. Par conséquent, une décision doit être prise soit de poursuivre/d'interrompre l'allaitement soit de poursuivre/d'interrompre le traitement par Venlafaxin Retard Sandoz, en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement par Venlafaxin Retard Sandoz pour la femme.

Fertilité

Une diminution de la fertilité a été observée dans le cadre d'une étude au cours de laquelle les rats mâles et femelles ont été exposés à l'O-desméthylvenlafaxine. La pertinence de ces résultats chez les humains demeure inconnue (voir rubrique 5.3).

4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Tout médicament psychoactif est susceptible d'altérer le jugement, les capacités cognitives et les capacités motrices. Tous les patients recevant de la venlafaxine doivent donc être avertis du fait que leur aptitude à conduire ou à utiliser des machines dangereuses peut être altérée.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil d'innocuité

Les effets indésirables rapportés le plus fréquemment ($> 1/10$) dans les études cliniques étaient les nausées, la sécheresse buccale, les céphalées et la transpiration (y compris sueurs nocturnes).

Tableau des effets indésirables

Les effets indésirables sont présentés ci-dessous par classe de systèmes d'organes, par catégorie de fréquence et par ordre décroissant de gravité médicale au sein de chaque catégorie de fréquence.

Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Système organique	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare	Fréquence indéterminée
Affections hématologiques et du système				Agranulocytose*, anémie aplasique*, pancytopénie*,	Thrombopénie*	

lymphatique				neutropénie*		
Affections du système immunitaire				Réaction anaphylactique*		
Affections endocriniennes				Sécrétion d'hormone antidiurétique inappropriée*	Prolactine sanguine augmentée*	
Troubles du métabolisme et de la nutrition		Diminution de l'appétit		Hyponatrémie*		
Affections psychiatriques	Insomnie	État confusionnel*, dépersonnalisation*, rêves anormaux, nervosité, diminution de la libido, agitation*, anorgasmie	Manie, hypomanie, Hallucinations, déréalisation, anomalie de l'orgasme, bruxisme*, apathie	Délire*		Idées et comportements suicidaires ^a , agressivité ^b
Affections du système nerveux	Céphalée* ^c , sensation vertigineuse, sédation	Akathisie*, tremblements, paresthésie, dysgueusie	Syncope, myoclonies, trouble de l'équilibre*, coordination anormale*, dyskinésie*	Syndrome malin des neuroleptiques (SMN)*, syndrome sérotoninergique*, convulsion, dystonie*	Dyskinésie tardive*	
Affections oculaires		Diminution de la vision, trouble de l'accommodation, y compris vision trouble, mydriase		Glaucome à angle fermé*		
Affections de l'oreille et du labyrinthe		Tintement ou bourdonnement dans les oreilles*				Vertiges
Affections cardiovasculaires		Tachycardie, palpitations*		Torsade de pointes*, tachycardie ventriculaire*, fibrillation ventriculaire, allongement de l'intervalle QT sur l'électrocardiogramme*		Cardiomyopathie provoquée par le stress (cardiomyopathie Tako-Tsubo)*
Affections vasculaires		Hypertension, bouffée de chaleur	Hypotension orthostatique, hypotension*			
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		Dyspnée*, bâillements		Pneumopathie interstitielle diffuse*, éosinophilie pulmonaire*		
Affections gastro-intestinales	Nausées, sécheresse buccale, constipation	Diarrhée*, vomissements	Hémorragie gastro-intestinale*	Pancréatite*		
Affections hépatobiliaires			Test hépatique anormal*	Hépatite*		
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Hyperhidrose* (y compris sueurs nocturnes)*	Rash, prurit*	Urticaire*, alopecie*, ecchymose, angio-œdème*, réaction de photosensibilisation	Syndrome de Stevens-Johnson*, nécrolyse épidermique toxique*, érythème		

				polymorphe*		
Affections musculo-squelettiques et systémiques		Hypertonie		Rhabdomyolyse*		
Affections du rein et des voies urinaires		Retard de la miction, rétention urinaire, pollakiurie*	Incontinence urinaire*			
Affections des organes de reproduction et du sein		Ménorragie*, métrorragie*, dysérection ^b , trouble de l'éjaculation ^b				Hémorragie du post-partum ^d
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		Fatigue, asthénie, frissons*			Hémorragie muqueuse*	
Investigations		Gain pondéral, perte de poids, augmentation de la cholestérolémie			Temps de saignement allongé*	

*Effets indésirables identifiés suite à la commercialisation du produit

^aDes cas d'idées et de comportements suicidaires ont été rapportés pendant un traitement par venlafaxine ou peu après l'arrêt du traitement (voir rubrique 4.4).

^bVoir rubrique 4.4

^cDans l'ensemble des essais cliniques réalisés, l'incidence des céphalées était similaire dans le groupe de patients sous venlafaxine et dans le groupe de patients sous placebo.

^dCet événement a été rapporté pour la classe thérapeutique des ISRS et IRSNA (voir rubriques 4.4, 4.6).

Arrêt du traitement

L'arrêt du traitement par venlafaxine (surtout lorsqu'il est brutal) provoque fréquemment l'apparition de symptômes de sevrage. Les réactions les plus fréquemment signalées sont : étourdissements, troubles sensoriels (dont paresthésies), troubles du sommeil (dont insomnie et rêves intenses), agitation ou anxiété, nausées et/ou vomissements, tremblements, vertiges, céphalées, syndrome grippal, troubles visuels et hypertension. En général, ces symptômes sont légers à modérés et sont spontanément résolutifs ; toutefois, ils peuvent être d'intensité sévère et/ou de durée prolongée chez certains patients. Il est dès lors conseillé de réduire progressivement la dose lorsque le traitement par venlafaxine ne s'avère plus nécessaire. Cependant, chez certains patients, une agressivité sévère et des idées suicidaires sont apparues lorsque la dose a été réduite ou lors de l'arrêt du traitement (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Population pédiatrique

D'une manière générale, le profil d'effets indésirables de la venlafaxine (dans les essais cliniques contrôlés par placebo) chez l'enfant et l'adolescent (entre 6 et 17 ans) était similaire à celui observé chez l'adulte. Comme chez l'adulte, une diminution de l'appétit, une perte de poids, une élévation de la tension artérielle et une élévation de la cholestérolémie ont été observées (voir rubrique 4.4).

Dans les essais cliniques pédiatriques, l'effet indésirable d'idées suicidaires a été observé. Un nombre plus élevé de cas d'hostilité et, surtout en cas d'épisode dépressif majeur, d'automutilation, a également été signalé.

En particulier, les effets indésirables suivants ont été observés chez les patients pédiatriques : douleur abdominale, agitation, dyspepsie, ecchymoses, épistaxis et myalgies.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, www.afmps.be, Division Vigilance : Site internet : www.notifieruneffetindesirable.be, E-mail : adr@fagg-afmps.be.

4.9 Surdosage

Depuis la mise sur le marché, des cas de surdosage de venlafaxine ont été signalés, le plus souvent en association avec de l'alcool et/ou d'autres médicaments notamment, pour les cas connaissant une issue fatale. Les effets signalés le plus souvent en cas de surdosage sont notamment de la tachycardie, des modifications de l'état de conscience (allant de la somnolence au coma), une mydriase, des convulsions et des vomissements. D'autres effets signalés comprennent notamment les modifications électrocardiographiques (par ex. allongement de l'intervalle QT, bloc de branche, allongement du QRS (voir rubriques 5.1)), tachycardie ventriculaire, bradycardie, hypotension, une hypoglycémie, vertige et décès. Chez l'adulte, des symptômes d'empoisonnement sévère peuvent se manifester après la prise d'une dose de venlafaxine d'environ 3 grammes.

Des études rétrospectives publiées rapportent que le surdosage de venlafaxine pourrait être associé à un risque accru d'issue fatale par rapport aux antidépresseurs ISRS, mais inférieur au risque observé avec les antidépresseurs tricycliques. Des études épidémiologiques ont mis en évidence la présence d'un nombre plus élevé de facteurs de risque de suicide chez les patients traités par venlafaxine par rapport à ceux traités par ISRS. Il n'a pas été établi jusqu'à quel point le risque accru d'issue fatale peut être attribué à la toxicité de la venlafaxine en surdosage ou aux caractéristiques des patients traités par venlafaxine.

Traitement recommandé

Un empoisonnement sévère peut nécessiter une prise en charge d'urgence complexe et une surveillance appropriée. Par conséquent, en cas de suspicion de surdosage impliquant de la venlafaxine, il est recommandé de contacter rapidement le centre antipoisons.

Le traitement recommandé comprend des mesures générales d'assistance des fonctions vitales et de traitement symptomatique ; le rythme cardiaque et les signes vitaux seront contrôlés. En présence d'un risque d'aspiration, l'induction de vomissements n'est pas recommandée. Un lavage gastrique peut être indiqué à condition d'être entrepris rapidement après ingestion ou chez les patients symptomatiques. L'administration de charbon activé peut également limiter l'absorption de la substance active. La diurèse forcée, la dialyse, l'hémoperfusion et l'exsanguino-transfusion sont peu susceptibles d'apporter un quelconque bénéfice. Il n'existe pas d'antidote connu spécifique à la venlafaxine.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Autres antidépresseurs - Code ATC : N06A X16.

Mécanisme d'action

Chez l'homme, on pense que le mécanisme d'action antidépressive de la venlafaxine est associé à la potentialisation de l'activité des neurotransmetteurs dans le système nerveux central. Les études précliniques ont montré que la venlafaxine et son principal métabolite, la O-déméthylvenlafaxine (ODV),

sont des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline. La venlafaxine inhibe également faiblement la capture de la dopamine. La venlafaxine et son métabolite actif diminuent la réactivité β -adrénergique après une administration tant aiguë (dose unique) que chronique. La venlafaxine et l'ODV sont très similaires en ce qui concerne leur action générale sur la recapture de neurotransmetteurs et leur liaison aux récepteurs.

In vitro, la venlafaxine ne possède quasi aucune affinité pour les récepteurs cholinergiques muscariniques, H1-histaminergiques ou α 1-adrénergiques de cerveaux de rat. L'activité pharmacologique au niveau de ces récepteurs peut être associée à divers effets indésirables observés avec d'autres médicaments antidépresseurs, tels que les effets indésirables anticholinergiques, sédatifs et cardiovasculaires.

La venlafaxine ne possède pas d'activité inhibitrice sur la monoamine-oxydase (MAO).

Des études *in vitro* indiquent que la venlafaxine n'a pratiquement aucune affinité pour les récepteurs opiacés ni pour les récepteurs sensibles aux benzodiazépines.

Efficacité et sécurité cliniques

Épisodes dépressifs majeurs

L'efficacité de la venlafaxine à libération immédiate dans le traitement d'épisodes dépressifs majeurs a été démontrée dans cinq essais à court terme, randomisés, contrôlés par placebo, en double aveugle, d'une durée allant de 4 à 6 semaines et portant sur des doses allant jusqu'à 375 mg/jour. L'efficacité de la venlafaxine à libération prolongée dans le traitement d'épisodes dépressifs majeurs a été établie dans deux études à court terme, contrôlées par placebo, d'une durée de 8 et 12 semaines et portant sur des doses allant de 75 à 225 mg/jour.

Dans une étude à plus long terme sur le taux de rechute, des patients adultes ambulatoires qui avaient répondu au traitement lors d'un essai ouvert de 8 semaines sur la venlafaxine à libération prolongée (75, 150 ou 225 mg), ont été randomisés pour poursuivre la même dose de venlafaxine à libération prolongée ou pour prendre le placebo pendant une période allant jusqu'à 26 semaines.

Dans une deuxième étude à plus long terme, l'efficacité de la venlafaxine dans la prévention de la récurrence d'épisodes dépressifs sur une période de 12 mois a été établie dans un essai clinique contrôlé par placebo, en double aveugle, chez des patients adultes ambulatoires souffrant d'épisodes dépressifs majeurs récidivants qui avaient répondu au traitement par venlafaxine (100 à 200 mg/jour, en deux prises) lors du précédent épisode de dépression.

Trouble anxieux généralisé

L'efficacité de la venlafaxine en gélules à libération prolongée dans le traitement du trouble anxieux généralisé (TAG) a été établie dans deux études contrôlées par placebo, à dose fixe (75 à 225 mg/jour), d'une durée de 8 semaines, dans une étude contrôlée par placebo, à dose fixe (75 à 225 mg/jour), d'une durée de 6 mois et dans une étude contrôlée par placebo, à dose variable (37,5, 75 et 150 mg/jour), d'une durée de 6 mois, chez des patients adultes ambulatoires.

Bien que certaines données soient en faveur d'une supériorité de la venlafaxine à la dose de 37,5 mg/jour par rapport au placebo, cette posologie ne s'est pas révélée efficace avec la même constance que les doses plus élevées.

Trouble d'anxiété sociale

L'efficacité de la venlafaxine en gélules à libération prolongée dans le traitement du trouble d'anxiété sociale a été établie dans quatre études avec groupes parallèles, en double aveugle, contrôlées par placebo,

multicentriques, à dose variable, d'une durée de 12 semaines et dans une étude avec groupes parallèles, en double aveugle, contrôlée par placebo, à dose fixe/variable, d'une durée de 6 mois chez des patients adultes ambulatoires. Les patients recevaient des doses allant de 75 à 225 mg/jour. Il n'y a pas eu de preuve d'une efficacité supérieure dans le groupe 150 à 225 mg/jour par rapport au groupe 75 mg/jour dans l'étude d'une durée de 6 mois.

Trouble panique

L'efficacité de la venlafaxine en gélules à libération prolongée dans le traitement du trouble panique a été établie dans deux études en double aveugle, multicentriques, contrôlées par placebo, d'une durée de 12 semaines, chez des patients adultes ambulatoires souffrant de trouble panique, avec ou sans agoraphobie. La dose initiale dans les études sur le trouble panique était de 37,5 mg/jour pendant 7 jours. Les patients recevaient ensuite des doses fixes de 75 ou 150 mg/jour dans une étude et de 75 ou 225 mg/jour dans l'autre étude.

L'efficacité a également été établie dans une étude au long cours, en double aveugle, contrôlée par placebo, avec groupes parallèles, portant sur la sécurité, l'efficacité et la prévention à long terme des récurrences chez les patients adultes ambulatoires qui avaient répondu au traitement ouvert. Les patients continuaient à recevoir la même dose de venlafaxine en gélules à libération prolongée qu'en fin de phase ouverte (75, 150 ou 225 mg).

Electrophysiologie cardiaque

Dans une étude approfondie dédiée au QTc chez des sujets sains, la venlafaxine n'a pas prolongé l'intervalle QT dans une mesure cliniquement pertinente à une dose supratherapeutique de 450 mg/jour (administrée comme 225 mg deux fois par jour). Dans l'expérience acquise depuis la commercialisation, des cas d'allongement de l'intervalle QTc/de TdP et d'arythmie ventriculaire ont été rapportés, en particulier lors de surdosage ou chez des patients ayant d'autres facteurs de risque d'allongement de l'intervalle QTc/de TdP (voir rubriques 4.4, 4.8 et 4.9).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

La venlafaxine subit une métabolisation importante, essentiellement en métabolite actif O-déméthylvenlafaxine (ODV). Les demi-vies plasmatiques moyennes $\pm$ ET de la venlafaxine et de l'ODV sont respectivement de 5 ± 2 heures et de 11 ± 2 heures. Lors d'administrations orales répétées, les concentrations à l'état d'équilibre de venlafaxine et d'ODV sont atteintes dans les 3 jours. La venlafaxine et l'ODV présentent une cinétique linéaire dans l'intervalle de doses allant de 75 mg à 450 mg/jour.

Absorption

Après administration orale unique de venlafaxine à libération immédiate, au moins 92% de la venlafaxine sont absorbés. La biodisponibilité absolue est de 40 % à 45 % en raison du métabolisme présystémique. Après administration de venlafaxine à libération immédiate, les concentrations plasmatiques maximales de venlafaxine et d'ODV sont atteintes respectivement en 2 et 3 heures. Après administration de gélules à libération prolongée de venlafaxine, les concentrations plasmatiques maximales de venlafaxine et d'ODV sont atteintes respectivement dans un délai de 5,5 heures et 9 heures. Lorsque les mêmes doses journalières de venlafaxine sont administrées soit sous forme de comprimés à libération immédiate soit sous forme de gélules à libération prolongée, la gélule à libération prolongée assure une vitesse d'absorption plus lente, mais le même taux d'absorption que le comprimé à libération immédiate. Les aliments n'influencent pas la biodisponibilité de la venlafaxine et de l'ODV.

Distribution

À concentrations thérapeutiques, la venlafaxine et l'ODV sont très peu liées aux protéines plasmatiques humaines (respectivement 27% et 30%). Après administration intraveineuse, le volume de distribution de la venlafaxine est de $4,4 \pm 1,6$ l/kg à l'état d'équilibre.

Biotransformation

La venlafaxine subit une importante métabolisation hépatique. Des études *in vitro* et *in vivo* indiquent que la venlafaxine est transformée en son métabolite actif principal, l'ODV, par le CYP2D6. Des études *in vitro* et *in vivo* indiquent que la venlafaxine est métabolisée en un métabolite mineur moins actif, la N-déméthylvenlafaxine, par le CYP3A4. Des études *in vitro* et *in vivo* indiquent que la venlafaxine est un faible inhibiteur du CYP2D6. La venlafaxine n'inhibait pas le CYP1A2, ni le CYP2C9 ni le CYP3A4.

Élimination

La venlafaxine et ses métabolites sont excrétés principalement par les reins. Environ 87% d'une dose de venlafaxine se retrouvent dans les urines dans les 48 heures, sous forme de venlafaxine inchangée (5%), d'ODV non conjuguée (29%), d'ODV conjuguée (26%) ou d'autres métabolites inactifs mineurs (27%). Les clairances plasmatiques moyennes $\pm$ ET à l'équilibre de la venlafaxine et de l'ODV sont respectivement de $1,3 \pm 0,6$ l/h/kg et de $0,4 \pm 0,2$ l/h/kg.

Populations particulières

Âge et sexe

L'âge et le sexe des sujets n'influençaient pas significativement la pharmacocinétique de la venlafaxine et de l'ODV.

Métaboliseurs rapides/lents du CYP2D6

Les concentrations plasmatiques de venlafaxine sont plus élevées chez les métaboliseurs lents du CYP2D6 que chez les métaboliseurs rapides. Comme l'exposition totale (ASC) à la venlafaxine et l'ODV est similaire chez les métaboliseurs lents et rapides, il n'est pas nécessaire d'utiliser des posologies différentes de venlafaxine dans ces deux groupes.

Insuffisance hépatique

Chez les sujets Child-Pugh A (insuffisance hépatique légère) et Child-Pugh B (insuffisance hépatique modérée), les demi-vies de la venlafaxine et de l'ODV étaient allongées par rapport aux sujets normaux. La clairance orale de la venlafaxine et de l'ODV était réduite. Un degré important de variabilité interindividuelle a été observé. Les données disponibles pour les patients dont la fonction hépatique est sévèrement altérée sont limitées (voir rubrique 4.2).

Insuffisance rénale

Chez les patients dialysés, la demi-vie d'élimination de la venlafaxine était allongée d'environ 180% et la clairance était réduite d'environ 57% par rapport aux sujets normaux, tandis que la demi-vie d'élimination de l'ODV était allongée d'environ 142% et la clairance réduite d'environ 56%. Un ajustement de la posologie est nécessaire chez les patients dont la fonction rénale est sévèrement altérée et chez les patients nécessitant une hémodialyse (voir rubrique 4.2).

5.3 Données de sécurité préclinique

Des études sur la venlafaxine chez le rat et la souris n'ont décelé aucun élément en faveur d'une carcinogénèse. La venlafaxine ne s'est pas révélée mutagène dans un nombre important d'analyses *in vitro* et *in vivo*.

Les études animales concernant la toxicité sur la reproduction chez les rats ont mis en évidence une

diminution du poids des rats, une augmentation du nombre de mort-nés ainsi qu'une augmentation du décès chez les jeunes rats au cours de 5 premiers jours d'allaitement. La cause de ces décès est inconnue. Ces effets se sont produits lors de l'administration de 30 mg/kg/jour, soit 4 fois la dose journalière de 375 mg de venlafaxine chez l'homme (sur base des mg/kg). Pour ces observations, la dose sans effet était de 1,3 fois la dose humaine. Le risque potentiel en clinique n'est pas connu.

Une diminution de la fertilité a été observée dans une étude au cours de laquelle des rats mâles et femelles étaient exposés à l'ODV. Cette exposition correspondait à environ 1 à 2 fois celle d'une dose humaine de 375 mg/jour de venlafaxine. On ignore la signification de cette observation pour l'homme.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

<i>Contenu</i>	<i>de</i>	<i>la</i>	<i>gélule :</i>
Cellulose microcristalline			
Povidone (K90 D)			
Talc			
Silice colloïdale anhydre			
Stéarate de magnésium			
Ethylcellulose			
Copovidone			

Venlafaxin Retard Sandoz 37,5 mg gélules à libération prolongée

Enveloppe de la gélule :

Oxyde de fer noir (E 172)
Oxyde de fer rouge (E 172)
Oxyde de fer jaune (E 172)
Dioxyde de titane (E 171)
Gélatine
Eau purifiée

Encre d'impression :

Shellac
Alcool déshydraté
Alcool isopropylique
Alcool butylique
Propylèneglycol
Solution d'ammoniac forte
Oxyde de fer rouge (E 172)

Venlafaxin Retard Sandoz 75 mg gélules à libération prolongée

Enveloppe de la gélule :

Oxyde de fer noir (E 172)
Oxyde de fer rouge (E 172)
Dioxyde de titane (E 171)
Gélatine
Eau purifiée

Encre d'impression :

Shellac
Alcool déshydraté
Alcool isopropylique
Alcool butylique
Propylèneglycol
Solution d'ammoniac forte
Oxyde de fer rouge (E 172)

Venlafaxin Retard Sandoz 150 mg gélules à libération prolongée

Enveloppe de la gélule :

Brilliant Blue FCF (E 133) (contient du sodium)

Allura Red AC (E 129) (contient du sodium)

Sunset Yellow FCF (E 110) (contient du sodium)
Dioxyde de titane (E 171)

Gélatine

Eau purifiée

Encre d'impression :

Shellac

Alcool déshydraté

Alcool isopropylique

Alcool butylique

Propylèneglycol

Sodium hydroxyde

Povidone

Dioxyde de titane (E 171)

Venlafaxin Retard Sandoz 225 mg gélules à libération prolongée

Enveloppe de la gélule :

Azorubine (E 122) (contient du sodium)

Dioxyde de titane (E 171)

Gélatine

Eau purifiée

Encre d'impression :

Shellac

Alcool déshydraté

Alcool isopropylique

Alcool butylique

Propylèneglycol

Solution d'ammoniac forte

Carmin d'indigo (E 132)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

Venlafaxin Retard Sandoz 37,5 mg, 75 mg et 150 mg: 3 ans

Venlafaxin Retard Sandoz 225 mg: 2 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Venlafaxin Retard Sandoz 37,5 mg, 75 mg et 150 mg

- Plaquettes en aluminium-PVC/PVDC
- Plaquettes en aluminium-PVC/ACLAR

Venlafaxin Retard Sandoz 225 mg

- Plaquettes en aluminium-OPA/Alu/PVC
- Plaquettes en aluminium-PVC/PVDC
- Plaquettes en aluminium-PVC/ACLAR

Présentations:

Plaquettes: 7, 10, 12, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98, 100 et 112 (uniquement 37,5 ; 75 & 150 mg)

gélules

Présentation unitaire: 100x1 gélule à la libération prolongée

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Sandoz nv/sa, Hermeslaan 1H, 1831 Machelen

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Venlafaxin Retard Sandoz 37,5 mg gélules à libération prolongée (plaquettes Alu-PVC/PVDC) :

BE541102

Venlafaxin Retard Sandoz 37,5 mg gélules à libération prolongée (plaquettes Alu-PVC/ACLAR) :

BE54111

Venlafaxin Retard Sandoz 75 mg gélules à libération prolongée (plaquettes Alu-PVC/PVDC): BE541120

Venlafaxin Retard Sandoz 75 mg gélules à libération prolongée (plaquettes Alu-PVC/ACLAR):

BE541137

Venlafaxin Retard Sandoz 150 mg gélules à libération prolongée (plaquettes Alu-PVC/PVDC): BE541146

Venlafaxin Retard Sandoz 150 mg gélules à libération prolongée (plaquettes Alu-PVC/ACLAR):

BE541155

Venlafaxin Retard Sandoz 225 mg gélules à libération prolongée (plaquettes Alu-OPA/Alu/PVC):

BE541164

Venlafaxin Retard Sandoz 225 mg gélules à libération prolongée (plaquettes Alu-PVC/PVDC): BE541173

Venlafaxin Retard Sandoz 225 mg gélules à libération prolongée (plaquettes Alu-PVC/ACLAR):

BE541191

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 23/04/2019

Date de dernier renouvellement : 03/11/2022

10. DATE DE MISE A JOUR/D'APPROBATION DU TEXTE

Date de mise à jour du texte : 10/2025

Date d'approbation du texte : 12/2025