

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Venlafaxine EG 37,5 mg gélules à libération prolongée

Venlafaxine EG 75 mg gélules à libération prolongée

Venlafaxine EG 150 mg gélules à libération prolongée

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Venlafaxine EG 37,5 mg gélules à libération prolongée:

Chaque gélule contient 42,45 mg de chlorhydrate venlafaxine équivalant à 37,5 mg de venlafaxine.

Venlafaxine EG 75 mg gélules à libération prolongée:

Chaque gélule contient 84,9 mg de chlorhydrate venlafaxine équivalant à 75 mg de venlafaxine.

Venlafaxine EG 150 mg gélules à libération prolongée:

Chaque gélule contient 169,8 mg de chlorhydrate venlafaxine équivalant à 150 mg de venlafaxine.

Excipients à effet notoire

Contient 0,2 mg de rouge allura AC (E129) et 0,4 mg de jaune orangé S (E110).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gélule à libération prolongée

Venlafaxine EG 37,5 mg gélules à libération prolongée:

Gélules en gélatine de couleur gris clair opaque / pêche opaque de taille 3 (environ 15,40 mm à 16,20 mm), dotées d'une bande circulaire radiale épaisse et fine sur le corps à l'encre rouge et d'une bande circulaire radiale épaisse et fine sur la coiffe à l'encre rouge. La gélule contient 3 mini-comprimés pelliculés ronds, de couleur blanche à blanc cassé, biconvexes, de 12,5 mg chacun.

Venlafaxine EG 75 mg gélules à libération prolongée:

Gélules en gélatine de couleur pêche opaque / pêche opaque de taille 1 (environ 18,90 mm à 19,70 mm), dotées d'une bande circulaire radiale épaisse et fine sur le corps à l'encre rouge et d'une bande circulaire radiale épaisse et fine sur la coiffe à l'encre rouge. La gélule contient 6 mini-comprimés pelliculés ronds, de couleur blanche à blanc cassé, biconvexes, de 12,5 mg chacun.

Venlafaxine EG 150 mg gélules à libération prolongée:

Gélules en gélatine de couleur orange foncé / orange foncé opaque de taille 0 (environ 21,00 mm à 21,80 mm), dotées d'une bande circulaire radiale épaisse et fine sur le corps à l'encre blanche et d'une bande circulaire radiale épaisse et fine sur la coiffe à l'encre blanche. La gélule contient 12 mini-comprimés pelliculés ronds, de couleur blanche à blanc cassé, biconvexes, de 12,5 mg chacun.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

- Traitement d'épisodes dépressifs majeurs
- Pour la prévention des récurrences des épisodes dépressifs majeurs
- Traitement du trouble d'anxiété généralisée
- Traitement du trouble d'anxiété sociale (phobie sociale)

- Traitement du trouble panique, avec ou sans agoraphobie

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Episodes dépressifs majeurs

La posologie initiale recommandée de venlafaxine à libération prolongée est de 75 mg en une prise quotidienne unique. Les patients ne répondant pas à la posologie initiale de 75 mg/jour peuvent bénéficier d'une augmentation de posologie jusqu'à une posologie maximale de 375 mg/jour. Les augmentations posologiques peuvent s'effectuer par paliers de 2 semaines ou plus. Si cela se justifie sur le plan clinique en raison de la sévérité des symptômes, la posologie peut être augmentée à intervalles de temps plus rapprochés, en respectant un minimum de 4 jours.

En raison du risque d'effets indésirables dose-dépendants, la posologie ne devra être augmentée qu'après une évaluation clinique (voir rubrique 4.4). La posologie minimale efficace doit être maintenue.

Les patients doivent être traités pour une durée suffisante, généralement pendant plusieurs mois ou plus. Le traitement doit être réévalué régulièrement au cas par cas. Un traitement à plus long terme peut également être justifié pour la prévention des récurrences des épisodes dépressifs majeurs (EDM). Dans la plupart des cas, la posologie recommandée dans la prévention des récurrences des EDM est la même que celle utilisée pendant l'épisode en cours.

Le traitement antidépresseur doit être poursuivi pendant au moins 6 mois après la rémission.

Trouble d'anxiété généralisée

La posologie initiale recommandée de venlafaxine à libération prolongée est de 75 mg en une prise quotidienne unique. Les patients ne répondant pas à la posologie initiale de 75 mg/jour peuvent tirer un bénéfice d'une augmentation de posologie jusqu'à une posologie maximale de 225 mg/jour. Les augmentations posologiques peuvent s'effectuer par paliers de 2 semaines ou plus.

En raison du risque d'effets indésirables dose-dépendants, la posologie ne devra être augmentée qu'après une évaluation clinique (voir rubrique 4.4). La posologie minimale efficace doit être maintenue.

Les patients doivent être traités pour une durée suffisante, généralement pendant plusieurs mois ou plus. Le traitement doit être réévalué régulièrement au cas par cas.

Trouble d'anxiété sociale

La posologie recommandée de venlafaxine à libération prolongée est de 75 mg en une prise quotidienne unique. Il n'a pas été démontré que des posologies plus élevées permettaient d'obtenir un bénéfice supplémentaire.

Cependant, chez certains patients qui ne répondent pas à la posologie initiale de 75 mg/jour, une augmentation de la dose peut être envisagée jusqu'à une posologie maximale de 225 mg/jour. Les augmentations posologiques peuvent s'effectuer par paliers de 2 semaines ou plus.

En raison du risque d'effets indésirables dose-dépendants, la posologie ne devra être augmentée qu'après une évaluation clinique (voir rubrique 4.4). La posologie minimale efficace doit être maintenue.

Les patients doivent être traités pour une durée suffisante, généralement pendant plusieurs mois ou plus. Le traitement doit être réévalué régulièrement au cas par cas.

Trouble panique

Il est recommandé d'utiliser une posologie de 37,5 mg/jour de venlafaxine à libération prolongée

pendant 7 jours. La posologie doit ensuite être augmentée à 75 mg/jour. Les patients ne répondant pas à la posologie de 75 mg/jour peuvent tirer un bénéfice d'une augmentation de posologie jusqu'à une posologie maximale de 225 mg/jour. Les augmentations posologiques peuvent s'effectuer par paliers de 2 semaines ou plus.

En raison du risque d'effets indésirables dose-dépendants, la posologie ne devra être augmentée qu'après une évaluation clinique (voir rubrique 4.4). La posologie minimale efficace doit être maintenue.

Les patients doivent être traités pour une durée suffisante, généralement pendant plusieurs mois ou plus. Le traitement doit être réévalué régulièrement au cas par cas.

Populations particulières

Sujets âgés

Aucun ajustement spécifique de la dose de venlafaxine n'est considéré nécessaire sur la base du seul critère de l'âge du patient. Cependant, la prudence s'impose au cours du traitement de patients âgés (p. ex. en raison du risque d'insuffisance rénale, de l'éventualité de modifications liées à l'âge de la sensibilité et de l'affinité des neurotransmetteurs). La posologie minimale efficace devra toujours être utilisée et les patients devront être attentivement surveillés lors de toute augmentation de posologie.

Population pédiatrique

L'utilisation de la venlafaxine n'est pas recommandée chez l'enfant et l'adolescent.

Les études cliniques contrôlées chez les enfants et les adolescents présentant un épisode dépressif majeur n'ont pas permis de démontrer 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 chez l'enfant et l'adolescent de moins de 18 ans n'ont pas été établies.

Insuffisance hépatique

D'une manière générale, une réduction de la posologie de 50 % doit être envisagée chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée. Toutefois, en raison de la variabilité interindividuelle de la clairance, une adaptation individuelle de la posologie peut être souhaitable.

Les données concernant les patients présentant une insuffisance hépatique sévère sont limitées. La prudence est recommandée et une réduction de plus de 50 % de la posologie doit être envisagée. Le bénéfice potentiel devra être évalué au regard du risque en cas de traitement de patients présentant une insuffisance hépatique sévère.

Insuffisance rénale

Bien qu'aucune adaptation posologique ne soit nécessaire chez les patients présentant un taux de filtration glomérulaire (GRF) compris entre 30 et 70 ml/minute, la prudence est conseillée. Chez les patients hémodialysés et chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (GFR < 30 ml/min), la posologie devra être réduite de 50 %. Du fait de la variabilité interindividuelle de la clairance chez ces patients, il peut être souhaitable d'adapter la posologie au cas par cas.

Symptômes de sevrage observés à l'arrêt de la venlafaxine

L'arrêt brutal doit être évité. Lors de l'arrêt du traitement par la venlafaxine, la posologie devra être progressivement diminuée sur une durée d'au moins une à deux semaines afin de réduire le risque de survenue de réactions 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. Si des symptômes non tolérables apparaissent lors de la diminution de la dose ou à l'arrêt du traitement, le retour à la dose précédemment prescrite peut être envisagé.

Le médecin pourra ensuite reprendre la diminution de la dose, mais à un rythme plus progressif.

Mode d'administration

Par voie orale.

Il est recommandé de prendre les gélules à libération prolongée de venlafaxine au cours d'un des repas, si possible à heure fixe chaque jour. Les gélules doivent être avalées avec un peu de liquide, et ne doivent être ni coupées, ni écrasées, ni croquées ou dissoutes.

Les patients traités par des comprimés de venlafaxine à libération immédiate peuvent passer aux gélules à libération prolongée de venlafaxine, à la posologie quotidienne équivalente la plus proche. Par exemple, des comprimés à libération immédiate de 37,5 mg de venlafaxine en deux prises par jour peuvent être remplacés par des gélules à libération prolongée de 75 mg de venlafaxine en prise quotidienne unique. Des ajustements posologiques individuels peuvent être nécessaires.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

L'association à un traitement par inhibiteurs irréversibles de la monoamine-oxydase (IMAO) est contre-indiquée en raison du risque de survenue d'un syndrome sérotoninergique, se manifestant notamment par une agitation, des tremblements et une hyperthermie. La venlafaxine ne doit pas être débutée dans les 14 jours suivant l'arrêt d'un traitement par un IMAO irréversible.

La venlafaxine doit être arrêtée au moins 7 jours avant le début d'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 d'idées suicidaires, d'automutilation et de suicide (événements de type suicidaire). Ce risque persiste jusqu'à obtention d'une rémission significative. L'amélioration pouvant ne pas survenir avant plusieurs semaines de traitement, les patients devront être surveillés étroitement jusqu'à obtention de cette amélioration. L'expérience clinique générale montre que le risque suicidaire peut augmenter au cours de la première phase du rétablissement.

Les autres troubles psychiatriques pour lesquels la venlafaxine est prescrite peuvent également être associés à un risque accru d'événements suicidaires. De plus, ces troubles peuvent être associés à un trouble dépressif majeur. Les mêmes précautions que celles mises en place pour les patients souffrant de trouble dépressif majeur devront être appliquées aux patients présentant d'autres troubles psychiatriques.

Les patients ayant des antécédents d'événements de type suicidaire ou montrant un degré significatif

d'idées suicidaires avant le début du traitement présentent un risque plus élevé de survenue d'idées suicidaires ou de comportements de type suicidaire, et doivent faire l'objet d'une surveillance étroite pendant le traitement. Selon les résultats d'une méta-analyse d'études cliniques contrôlées contre placebo évaluant l'utilisation d'antidépresseurs chez des patients adultes présentant des troubles psychiatriques, on observe une augmentation du risque de comportement suicidaire chez les patients de moins de 25 ans traités par antidépresseurs, par rapport à ceux recevant un placebo.

Une surveillance étroite des patients, et en particulier de ceux à haut risque, devra accompagner le traitement médicamenteux, particulièrement au début du traitement et lors des changements de posologie. Les patients (et leur entourage) devront être avertis de la nécessité de surveiller une quelconque aggravation clinique, l'apparition de pensées/comportements suicidaires et tout changement anormal du comportement, et de prendre immédiatement un avis médical si ces symptômes surviennent.

Population pédiatrique

La venlafaxine ne doit pas être utilisée chez les enfants et adolescents de moins de 18 ans. Des comportements de type suicidaire (tentatives de suicide et pensées suicidaires) et de type hostile (principalement agressivité, comportement d'opposition et colère) ont été plus fréquemment observés au cours des études cliniques chez les enfants et adolescents traités par antidépresseurs par rapport à ceux traités par placebo. Si, en cas de nécessité clinique, la décision de traiter est néanmoins prise, le patient devra faire l'objet d'une surveillance attentive pour détecter l'apparition de symptômes suicidaires. De plus, on ne dispose d'aucune donnée de sécurité à long terme chez l'enfant et l'adolescent concernant la croissance, la maturation et le développement cognitif et comportemental.

Syndrome sérotoninergique

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

Les symptômes d'un syndrome sérotoninergique peuvent inclure un changement de l'état mental (p. ex. agitation, hallucinations, coma), des troubles du système nerveux autonome (p. ex. tachycardie, pression artérielle labile, hyperthermie), des anomalies neuromusculaires (p. ex. hyperréflexie, incoordination) et/ou des symptômes gastro-intestinaux (p. ex. nausées, vomissements, diarrhées). Dans sa forme la plus sévère, le syndrome sérotoninergique peut ressembler à un SMN, qui comporte une hyperthermie, une rigidité musculaire, une instabilité autonome avec de possibles fluctuations rapides des signes vitaux et des altérations de l'état mental.

S'il est cliniquement justifié d'associer la venlafaxine à d'autres substances susceptibles d'affecter le système de neurotransmetteurs sérotoninergiques et/ou dopaminergiques, une surveillance attentive du patient est conseillée, particulièrement lors de l'instauration du traitement et des augmentations posologiques.

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

Glaucome à angle fermé

Une mydriase peut survenir au cours d'un traitement par la venlafaxine. Il est recommandé de surveiller étroitement les patients présentant une pression intraoculaire élevée ou un risque de glaucome aigu (glaucome à angle fermé).

Pression artérielle

Des élévations dose-dépendantes de pression artérielle ont été fréquemment rapportées avec la venlafaxine. Depuis la mise sur le marché, des cas d'élévation sévère de la pression artérielle nécessitant un traitement immédiat ont été rapportés. Tous les patients doivent donc faire l'objet d'un dépistage minutieux afin de détecter une hypertension éventuelle, et toute hypertension préexistante doit être maîtrisée avant l'instauration du traitement. La pression artérielle devra être contrôlée périodiquement, après instauration du traitement et après les augmentations de posologie. La prudence est de mise chez les patients qui présentent des pathologies sous-jacentes pouvant être aggravées par des élévations de pression artérielle, comme une insuffisance cardiaque.

Fréquence cardiaque

Des augmentations de la fréquence cardiaque peuvent survenir, en particulier à des posologies élevées. La prudence est de mise chez les patients qui présentent des pathologies sous-jacentes pouvant être aggravées par des augmentations 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 cardiopathie instable. Elle doit donc être utilisée avec prudence chez ces patients.

Depuis la mise sur le marché, des cas d'allongement de l'intervalle QTc, de torsades de pointes (TdP), de tachycardie ventriculaire et d'arythmies cardiaques fatales ont été rapportés avec la venlafaxine, en particulier lors de surdosage ou chez des patients ayant d'autres facteurs de risque d'allongement de l'intervalle QTc/de TdP. Les risques encourus doivent être évalués au regard des bénéfices attendus avant de prescrire la venlafaxine à des patients présentant un risque élevé d'arythmie cardiaque sévère ou d'allongement de l'intervalle QTc (voir rubrique 5.1).

Convulsions

Des convulsions peuvent survenir lors d'un traitement par venlafaxine. Comme avec tous les autres antidépresseurs, la venlafaxine doit être instaurée avec prudence chez les patients présentant des antécédents de convulsions, et les patients concernés doivent faire l'objet d'une surveillance étroite. En cas de crise convulsive, le traitement doit être interrompu.

Hyponatrémie

Des cas d'hyponatrémie et/ou de syndrome de sécrétion inappropriée de l'hormone antidiurétique (SIADH) peuvent être observés avec la venlafaxine. Cet effet a été signalé plus fréquemment chez des patients hypovolémiques ou déshydratés. Les sujets âgés, les patients sous diurétiques et les patients hypovolémiques peuvent présenter un risque plus élevé de survenue d'une hyponatrémie.

Saignements anormaux

Les médicaments inhibant la recapture de la sérotonine peuvent altérer l'agrégation plaquettaire. Les événements de saignements en relation avec l'utilisation des ISRS et des IRSN vont des ecchymoses, des hématomes, de l'épistaxis et des pétéchies aux hémorragies gastro-intestinales et à celles pouvant engager le pronostic vital. Les ISRS et IRSNA, y compris la venlafaxine, peuvent augmenter le risque d'hémorragie du post-partum (voir rubriques 4.6 et 4.8). Le risque d'hémorragie peut être augmenté chez les patients sous venlafaxine. Comme avec d'autres médicaments inhibiteurs de la recapture de la sérotonine, la venlafaxine doit être utilisée avec prudence chez les patients prédisposés aux saignements, comme les patients sous anticoagulants et sous antiagrégants plaquettaires.

Cholestérolémie

Dans des études contrôlées contre placebo, des augmentations cliniquement significatives de la cholestérolémie ont été relevées chez respectivement 5,3 % des patients traités par venlafaxine et 0,0 % des patients traités par placebo depuis au moins 3 mois. Des mesures de la cholestérolémie doivent être envisagées lors d'un traitement au long cours.

Co-administration avec des produits amaigrissants

La sécurité et l'efficacité du traitement par venlafaxine en association à des produits amaigrissants, dont la phentermine, n'ont pas été établies. L'administration concomitante de venlafaxine et de produits amaigrissants n'est pas recommandée. La venlafaxine n'est pas indiquée pour perdre du poids, seule ou en association avec d'autres produits.

Manie/hypomanie

Un épisode maniaque/hypomaniaque peut survenir chez une faible proportion de patients présentant des troubles de l'humeur et ayant reçu des antidépresseurs, dont la venlafaxine. Comme avec d'autres antidépresseurs, la venlafaxine doit être utilisée avec prudence chez les patients ayant des antécédents personnels ou familiaux de trouble bipolaire.

Agressivité

Une agressivité peut être observée chez certains patients ayant reçu des antidépresseurs, dont la venlafaxine. Ceci a été rapporté à l'instauration du traitement, lors de changements de posologie et à l'arrêt du traitement.

Comme avec d'autres antidépresseurs, la venlafaxine doit être utilisée avec prudence chez les patients ayant des antécédents 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, particulièrement lorsque l'arrêt est brutal (voir rubrique 4.8). Dans les essais cliniques, des événements indésirables étaient observés à l'arrêt du traitement (au cours de la réduction progressive des doses ou après interruption du traitement) chez approximativement 31 % des patients traités par la venlafaxine et 17 % des patients sous placebo.

Le risque de syndrome de sevrage peut dépendre de plusieurs facteurs, dont la durée de traitement et la posologie, ainsi que le degré de diminution de la posologie. Les réactions les plus fréquemment rapportées sont: sensations vertigineuses, troubles sensoriels (dont des paresthésies), troubles du sommeil (dont insomnie et rêves intenses), agitation ou anxiété, nausées et/ou vomissements, tremblements, céphalées, troubles visuels et hypertension. Ces symptômes sont généralement d'intensité légère à modérée, mais peuvent être d'intensité sévère chez certains patients. Ils apparaissent habituellement dans les premiers jours suivant l'arrêt du traitement, mais dans de très rares cas, ces symptômes ont été rapportés chez des patients ayant oublié une prise par inadvertance. Ces symptômes sont généralement spontanément résolutifs et disparaissent habituellement dans un délai de 2 semaines, bien qu'ils puissent se prolonger chez certains patients (2 à 3 mois ou plus). Par conséquent, lors de l'arrêt du traitement, il est conseillé de diminuer progressivement les doses de venlafaxine sur une durée de plusieurs semaines ou mois, suivant les besoins du patient (voir rubrique 4.2). Chez certains patients, l'arrêt du traitement peut prendre des mois, voire plus longtemps.

Dysfonction sexuelle

Les 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 IRSN ont été rapportés.

Akathisie/agitation psychomotrice

L'utilisation de la venlafaxine a été associée à la survenue d'une akathisie, caractérisée par une agitation ressentie comme désagréable ou pénible, et par un besoin de bouger souvent, accompagnée d'une incapacité à rester assis ou debout tranquillement. Ces troubles surviennent le plus souvent au cours des toutes premières semaines de traitement. Une augmentation de la dose peut avoir un effet néfaste chez les patients qui développent ces symptômes.

Sécheresse buccale

Une sécheresse buccale a été rapportée chez 10 % des patients traités par la venlafaxine. Celle-ci peut augmenter le risque de caries dentaires ; les patients doivent donc être informés de l'importance de l'hygiène dentaire.

Diabète

Chez les patients souffrant de diabète, le traitement par un ISRS ou venlafaxine peut altérer le contrôle glycémique. La posologie de l'insuline et/ou de l'antidiabétique oral doit éventuellement être adaptée.

Interactions médicamenteuses/interactions avec les tests biologiques

Des tests urinaires de dosage de la phencyclidine (PCP) et de l'amphétamine par la méthode immunologique ont donné des résultats faussement positifs chez des patients sous venlafaxine. Cela est dû à l'absence de spécificité des tests de dosage. Des résultats de test faussement positifs sont possibles pendant quelques jours suivant l'arrêt du traitement par venlafaxine. Des tests de confirmation, tels que chromatographie gazeuse/spectrométrie de masse, permettront de distinguer la venlafaxine de la PCP et de l'amphétamine.

Pour le dosage à 150 mg:

Contient les colorants jaune orangé S (E110) et rouge allura AC (E129), qui sont susceptibles de provoquer des réactions allergiques.

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par gélule, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

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

Inhibiteurs des monoamine oxydases (IMAO)

IMAO non sélectifs irréversibles

La venlafaxine ne doit pas être utilisée en association avec les IMAO non sélectifs irréversibles. Le traitement par venlafaxine ne doit pas être instauré dans les 14 jours suivants l'arrêt d'un traitement par un IMAO non sélectif irréversible. La venlafaxine doit être arrêtée au moins 7 jours avant l'instauration d'un traitement par un IMAO non sélectif irréversible (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Inhibiteur de la MAO-A sélectif réversible (moclobémide)

En raison du risque de syndrome sérotoninergique, l'association de la venlafaxine à un IMAO réversible et sélectif, comme le moclobémide, n'est pas recommandée. Après un traitement par IMAO réversible, le traitement par la venlafaxine peut être débuté après une période d'arrêt de moins de 14 jours. Il est recommandé d'arrêter la venlafaxine au moins 7 jours avant l'instauration d'un traitement par un IMAO réversible (voir rubrique 4.4).

IMAO réversible, non sélectif (linézolide)

Le linézolide (antibiotique), un IMAO faible, réversible et non sélectif, ne doit pas être administré aux patients traités par la venlafaxine (voir rubrique 4.4).

Des réactions indésirables graves ont été rapportées chez des patients ayant récemment arrêté un IMAO et débuté un traitement par la venlafaxine, ou ayant récemment arrêté un traitement par la venlafaxine avant de débuter un IMAO. Ces réactions incluaient des tremblements, des myoclonies, une diaphorèse, des nausées, des vomissements, des bouffées congestives, des sensations vertigineuses, et une hyperthermie avec des signes évoquant un syndrome malin des neuroleptiques, des crises convulsives, et un décès.

Syndrome sérotoninergique

Comme avec d'autres médicaments sérotoninergiques, un syndrome sérotoninergique - un trouble pouvant engager le pronostic vital - peut apparaître lors d'un traitement par venlafaxine, particulièrement en cas d'utilisation concomitante d'autres médicaments susceptibles d'affecter le système de neurotransmetteurs sérotoninergiques (notamment les triptans, les ISRS, les IRSN, 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]), ainsi que de médicaments altérant le métabolisme de la sérotonine (tels que les IMAO, comme p. ex le bleu de méthylène), de précurseurs de la sérotonine (tels que les suppléments de tryptophane) ou encore d'antipsychotiques ou d'autres antagonistes de la dopamine (voir rubriques 4.3 et 4.5).

Si l'association de la venlafaxine à un ISRS, un IRSN, ou un agoniste des récepteurs de la sérotonine (triptans) est cliniquement justifiée, une surveillance attentive du patient est conseillée, particulièrement lors de l'instauration du traitement et des augmentations posologiques. L'utilisation concomitante de venlafaxine et de 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 la venlafaxine en association avec d'autres substances agissant sur le SNC n'a pas été systématiquement évalué. En conséquence, la prudence est conseillée lorsque la venlafaxine est prise en association à d'autres substances agissant sur le SNC.

Ethanol

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 qui allongent l'intervalle QT

Le risque d'allongement de l'intervalle QTc et/ou d'arythmies ventriculaires (p. ex. TdP) est augmenté par l'utilisation concomitante d'autres médicaments qui allongent l'intervalle QTc. L'administration concomitante de ces médicaments doit être évitée (voir rubrique 4.4).

Les classes concernées incluent:

- les antiarythmiques des classes Ia et III (p. ex. quinidine, amiodarone, sotalol, dofétilide)
- certains antipsychotiques (p. ex. thioridazine)
- certains macrolides (p. ex. érythromycine)
- certains antihistaminiques
- certaines quinolones (p. ex. moxifloxacine)

La liste susmentionnée n'est pas exhaustive et d'autres médicaments spécifiques, connus pour augmenter de façon significative l'intervalle QT, doivent être évités.

Effet d'autres médicaments sur la venlafaxine

Kétoconazole (Inhibiteur du CYP3A4)

Une étude pharmacocinétique réalisée avec le kétoconazole chez des métaboliseurs lents (ML) et rapides (MR) du CYP2D6 a mis en évidence une augmentation de l'ASC (aire sous la courbe) de la venlafaxine (de respectivement 70 % et 21 % chez les patients ML et MR du CYP2D6) et de la O-déméthylvenlafaxine (de respectivement 33 % et 23 % chez les patients ML et MR du CYP2D6) après administration de kétoconazole. L'utilisation concomitante d'inhibiteurs du CYP3A4 (p. ex. atazanavir, clarithromycine, indinavir, itraconazole, voriconazole, posaconazole, kétoconazole, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, téli-thromycine) et de venlafaxine peut accroître les concentrations de venlafaxine et d'O-déméthylvenlafaxine. Par conséquent, la prudence est conseillée si le traitement d'un patient comprend une association d'un inhibiteur du CYP3A4 et de venlafaxine.

Effet de la venlafaxine sur d'autres médicaments

Lithium

Un syndrome sérotoninergique peut être induit par l'usage concomitant de venlafaxine et de lithium (voir « Syndrome sérotoninergique »).

Diazépam

La venlafaxine n'a aucun effet sur la pharmacocinétique et la pharmacodynamie du diazépam, ni sur son métabolite actif, le déméthyl-diazépam. Le diazépam ne semble pas affecter la pharmacocinétique de la venlafaxine ni de la O-déméthylvenlafaxine. Aucune autre interaction pharmacocinétique et/ou pharmacodynamique avec d'autres benzodiazépines n'est connue.

Imipramine

La venlafaxine n'a pas modifié la pharmacocinétique de l'imipramine et de la 2-OH-imipramine. Lors de l'administration de 75 à 150 mg par jour de venlafaxine, une augmentation dose-dépendante d'un facteur 2,5 à 4,5 de l'ASC de la 2-OH-désipramine a été observée. L'imipramine n'a pas affecté la pharmacocinétique de la venlafaxine ou de la O-déméthylvenlafaxine. La signification clinique de cette interaction n'est pas connue. L'administration concomitante de venlafaxine et d'imipramine doit se faire avec prudence.

Halopéridol

Une étude pharmacocinétique menée avec l'halopéridol administré par voie orale a montré une réduction de 42 % de la clairance totale, une augmentation de 70 % de l'ASC, une augmentation de 88 % de la C_{max} , mais aucune modification de la demi-vie de l'halopéridol. Ces observations doivent être prises en compte chez les patients traités par une association d'halopéridol et de venlafaxine. La signification clinique de cette interaction n'est pas connue.

Rispéridone

La venlafaxine a entraîné une augmentation de 50 % l'ASC de la rispéridone, mais n'a pas affecté significativement le profil pharmacocinétique de la fraction active totale (rispéridone plus 9-hydroxyrispéridone). La signification clinique de cette interaction n'est pas connue.

Métoprolol

L'administration concomitante de venlafaxine et de métoprolol à des volontaires sains dans une étude d'interaction pharmacocinétique de ces deux médicaments a révélé une augmentation des concentrations plasmatiques de métoprolol d'environ 30-40 %, sans modification des concentrations plasmatiques de son métabolite actif, le α -hydroxymétoprolol. La pertinence clinique de cette observation chez les patients hypertendus n'est pas connue. Le métoprolol n'a pas modifié le profil pharmacocinétique de la venlafaxine ou de son métabolite actif, la O-déméthylvenlafaxine. La prudence est recommandée en cas d'administration concomitante de venlafaxine et de métoprolol.

Indinavir

Une étude pharmacocinétique menée avec l'indinavir a montré une réduction de 28 % de l'ASC et une réduction de 36 % de la C_{max} pour cette substance. L'indinavir n'a pas affecté la pharmacocinétique de la venlafaxine et de la O-déméthylvenlafaxine. La signification clinique de cette interaction n'est pas connue.

Médicaments métabolisés par les isoenzymes du cytochrome P450

Les études menées in vivo indiquent 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

Lors de l'expérience après la mise sur le marché, des grossesses involontaires ont été rapportées chez des personnes qui avaient pris des contraceptifs oraux pendant leur traitement par venlafaxine. Que ces grossesses soient le résultat d'une interaction médicamenteuse avec la venlafaxine n'est cependant pas clair. Aucune étude d'interaction avec des contraceptifs hormonaux n'a été réalisée.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas de données pertinentes concernant l'utilisation de la venlafaxine chez la femme

enceinte.

Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Le risque potentiel en clinique n'est pas connu. La venlafaxine ne doit être administrée chez la femme enceinte que si les bénéfices attendus 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 les nouveau-nés si la venlafaxine est utilisée jusqu'à la naissance ou juste avant. Certains nouveau-nés exposés à la venlafaxine tardivement au cours du troisième trimestre ont développé des complications nécessitant une alimentation- par sonde, une assistance respiratoire ou une hospitalisation prolongée. Ces complications peuvent survenir immédiatement après 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/IRSN dans le mois précédant la naissance (voir rubriques 4.4 et 4.8).

Des données épidémiologiques ont suggéré que l'utilisation d'ISRS au cours de la grossesse, en particulier en fin de grossesse, pouvait augmenter le risque d'hypertension pulmonaire persistante chez le nouveau-né (HPPN). Bien qu'aucune étude n'ait examiné l'association de l'HPPN à un traitement par IRSN, ce risque potentiel ne peut être exclu avec la venlafaxine compte tenu du mécanisme d'action apparenté (inhibition de la recapture de la sérotonine).

Si la mère a été traitée par des ISRS/IRSN en fin de grossesse, les symptômes suivants peuvent être observés chez les nouveau-nés: irritabilité, tremblements, hypotonie, pleurs persistants et troubles de la succion ou du sommeil.

Ces signes peuvent correspondre, soit à des effets sérotoninergiques, soit à des symptômes liés à l'exposition. Dans la majorité des cas, ces complications apparaissent immédiatement ou dans les 24 heures qui suivent l'accouchement.

Allaitement

La venlafaxine et son métabolite actif, la O-déméthylvenlafaxine, sont excrétés dans le lait maternel. Des cas rapportés après la mise sur le marché ont fait état de pleurs, d'une irritabilité et de schémas de sommeil anormaux chez des nourrissons allaités. Des symptômes correspondant à l'arrêt de la venlafaxine ont également été rapportés après l'arrêt de l'allaitement. Un risque pour l'enfant allaité ne peut donc être exclu. Par conséquent, une décision doit être prise soit de continuer/d'interrompre l'allaitement soit de continuer/d'interrompre le traitement avec la venlafaxine en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement avec la venlafaxine pour la femme.

Fertilité

Une diminution de la fertilité a été observée dans une étude au cours de laquelle des rats mâles et femelles ont été exposés à la O-déméthylvenlafaxine. La pertinence de cette observation chez l'homme n'est pas connue (voir rubrique 5.3).

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

Tout médicament psychoactif peut altérer les capacités de jugement, de réflexion 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 de sécurité

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

Liste des effets indésirables sous forme de tableau

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

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

<i>Système d'organes</i>	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare	Fréquence indéterminée
<i>Affections hématologiques et du système lymphatique</i>				Agranulocytose*, Anémie aplasique*, Pancytopenie*, Neutropénie*,	Thrombocytopénie*	
<i>Affections du système immunitaire</i>				Réaction anaphylactique*		
<i>Affections endocriniennes</i>				Sécrétion inappropriée de l'hormone antidiurétique*	Augmentation du taux sanguin de prolactine*	
<i>Troubles du métabolisme et de la nutrition</i>		Diminution de l'appétit		Hyponatrémie*		
<i>Affections psychiatriques</i>	Insomnies	État confusionnel*, Dépersonnalisation*, Rêves anormaux, Nervosité, Diminution de la libido, Agitation*, Anorgasmie	Manie, Hypomanie, Hallucinations, Déréalisation, Trouble de l'orgasme, Bruxisme*, Apathie	Délire*		Idées suicidaires et comportement suicidaire ^a , Agressivité ^b
<i>Affections du système nerveux</i>	Céphalées* ^c , Sensation vertigineuse, Sédation	Akathisie*, Tremblements, Paresthésies, Dysgueusie	Syncope Myoclonies, Troubles de l'équilibre*, Troubles de la coordination*, Dyskinésie*	Syndrome malin des neuroleptiques (SMN)*, Syndrome sérotoninergique*, Convulsions, Dystonie*,	Dyskinésie tardive*	
<i>Affections oculaires</i>		Troubles visuels Troubles de l'accommodation, incluant vision trouble,		Glaucome à angle fermé*		

<i>Système d'organes</i>	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare	Fréquence indéterminée
		Mydriase,				
<i>Affections de l'oreille et du labyrinthe</i>		Acouphènes*				Vertige
<i>Affections cardiaques</i>		Tachycardie, Palpitations*		Torsades de pointes*, Tachycardie ventriculaire*, Fibrillation ventriculaire, Allongement de l'intervalle QT à l'électrocardiogramme*		Cardiomyopathie provoquée par le stress (cardiomyopathie Tako-Tsubo)*
<i>Affections vasculaires</i>		Hypertension, Bouffées de chaleur	Hypotension orthostatique, Hypotension*			
<i>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</i>		Dyspnée*, Bâillements		Pneumopathie interstitielle*, Éosinophilie pulmonaire*		
<i>Troubles gastro-intestinaux</i>	Nausées, Sécheresse buccale, Constipation	Diarrhée*, Vomissements	Hémorragie gastro-intestinale *	Pancréatite*		
<i>Affections hépatobiliaires</i>			Résultats anormaux des tests de la fonction hépatique*	Hépatite*		
<i>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</i>	Hypersudation (incluant sueurs nocturnes)*	Eruption cutanée, Prurit*	Urticaire*, Alopécie*, Ecchymose, Œdème de Quincke*, Réaction de photosensibilité	Syndrome de Stevens-Johnson*, Syndrome de Lyell*, Erythème polymorphe*		
<i>Affections musculosquelettiques et systémiques</i>		Hypertonie		Rhabdomyolyse*		
<i>Affections du rein et des voies urinaires</i>		Retard mictionnel, Rétention urinaire, Pollakiurie*	Incontinence urinaire*			
<i>Affections</i>		Ménorragies				hémorragie

<i>Système d'organes</i>	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare	Fréquence indéterminée
<i>des organes de reproduction et du sein</i>		*, Métrorragies *, Dysfonction érectile ^b , Trouble de l'éjaculation ^b				du post-partum* ^d
<i>Troubles généraux et anomalies au site d'administration:</i>		Fatigue, Asthénie, Frissons*			Hémorragie muqueuse*	
<i>Investigations</i>		Perte de poids, Prise de poids, Augmentation de la cholestérolémie			Allongement du temps de saignement*	

* EI identifiés après la mise sur le marché du médicament.

^a Des cas d'idées suicidaires et de comportements suicidaires ont été rapportés pendant un traitement par la venlafaxine ou peu de temps après son arrêt (voir rubrique 4.4).

^b Voir rubrique 4.4

^c Dans les essais cliniques combinés, l'incidence des céphalées observée dans le groupe venlafaxine était similaire à celle observée dans le groupe placebo.

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

Arrêt du traitement

L'arrêt de la venlafaxine (particulièrement lorsqu'il est brutal) entraîne habituellement des symptômes de sevrage. Les réactions les plus fréquemment rapportées incluent les symptômes suivants: sensations vertigineuses, troubles sensoriels (y compris paresthésies), troubles du sommeil (incluant insomnie et rêves intenses), agitation ou anxiété, nausées et/ou vomissements, tremblements, vertiges, céphalées, syndrome grippal, troubles visuels et hypertension. Généralement, ces symptômes sont d'intensité légère à modérée et spontanément résolutifs ; cependant, chez certains patients, ils peuvent être sévères et/ou prolongés. Par conséquent, lorsque le traitement par venlafaxine n'est plus nécessaire, il est conseillé de diminuer progressivement la posologie. 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

En général, le profil d'effets indésirables de la venlafaxine (dans des études contrôlées contre placebo) chez les enfants et les adolescents (âgés de 6 à 17 ans) était similaire à celui observé chez les adultes. Comme chez les adultes, une perte d'appétit, une perte de poids, une augmentation de la pression artérielle, et une augmentation du cholestérol dans le sang ont été observées (voir rubrique 4.4).

La réaction indésirable de type idées suicidaires a été observée dans les études cliniques pédiatriques. Une augmentation des cas d'hostilité et - principalement dans le trouble dépressif majeur - d'auto-agressivité, a également été rapportée.

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:

Belgique

Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé - www.afmmps.be - Division Vigilance :
Site internet : www.notifieruneffetindesirable.be - E-mail : adr@fagg-afmmps.be

Luxembourg

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la Pharmacie et des Médicaments de la Direction de la Santé : www.guichet.lu/pharmacovigilance.

4.9 Surdosage

Depuis la mise sur le marché, le surdosage de 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. Les événements les plus fréquemment rapportés au cours d'un surdosage comportent une tachycardie, des modifications de l'état de conscience (allant d'une somnolence à un coma), une mydriase, des convulsions et des vomissements. Les autres événements rapportés incluent des modifications électrocardiographiques (p. ex. allongement de l'intervalle QT [voir rubrique 5.1], bloc de branche, allongement du QRS), une tachycardie ventriculaire, une bradycardie, une hypotension, une hypoglycémie, des vertiges et des 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 qu'un surdosage de venlafaxine peut être associé à un risque accru d'issue fatale par rapport au risque observé avec les antidépresseurs de type ISRS, mais que ce risque est inférieur à celui 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 à quel point le risque accru d'issue fatale peut être attribué à la toxicité de la venlafaxine en surdosage ou à certaines caractéristiques des patients traités par venlafaxine.

Prise en charge recommandée

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 [un centre antipoison ou un toxicologue, par exemple ; mention à adapter en fonction du pays].

Des mesures générales de soutien et symptomatiques sont recommandées ; le rythme cardiaque et les signes vitaux doivent être contrôlés. En cas de risqué d'inhalation, l'induction de vomissements n'est pas recommandée. Un lavage gastrique peut être indiqué s'il est effectué peu de temps après l'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 de présenter un intérêt. Il n'existe pas d'antidotes spécifiques connus de la venlafaxine.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Groupe pharmacothérapeutique: Autres antidépresseurs - code ATC: NO6A X16.

Mécanisme d'action

Le mécanisme de l'action antidépressive de la venlafaxine chez l'homme semble être associé à la potentialisation de l'activité des neurotransmetteurs au niveau du 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 est également un faible inhibiteur de la recapture de la dopamine. La venlafaxine et son métabolite actif réduisent β la sensibilité β -adrénergique après administration aiguë (dose unique) et chronique. En ce qui concerne l'action globale sur la recapture de neurotransmetteurs et la liaison aux récepteurs, la venlafaxine et l'ODV sont très similaires.

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

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

Les études *in vitro* ont révélé que la venlafaxine ne possède aucune affinité pour les récepteurs sensibles aux opiacés ou aux benzodiazépines.

Efficacité et sécurité cliniques

Episodes dépressifs majeurs

L'efficacité de la venlafaxine à libération immédiate dans le traitement des épisodes dépressifs majeurs a été démontrée dans cinq études à court terme d'une durée de 4 à 6 semaines, contrôlées contre placebo, en double insu, randomisées, utilisant des posologies allant jusqu'à 375 mg/jour. L'efficacité de la venlafaxine à libération prolongée dans le traitement des épisodes dépressifs majeurs a été établie dans deux études à court terme, d'une durée de 8 à 12 semaines, contrôlées contre placebo, utilisant des posologies comprises entre 75 et 225 mg/jour.

Dans une étude à plus long terme, des patients adultes ambulatoires ayant répondu à un traitement en ouvert de 8 semaines par la venlafaxine à libération prolongée (75, 150, ou 225 mg) ont été randomisés, soit pour poursuivre le traitement à la même posologie de venlafaxine à libération prolongée, soit pour recevoir un placebo ; la durée d'observation des rechutes était de maximum 26 semaines.

Dans une seconde étude à plus long terme, l'efficacité de la venlafaxine dans la prévention des récurrences d'épisodes dépressifs a été démontrée sur une période de 12 mois dans une étude en double insu, contrôlée contre placebo, menée chez des patients adultes ambulatoires présentant des épisodes dépressifs majeurs récurrents qui avaient répondu au traitement par venlafaxine (100 à 200 mg/jour, en deux prises par jour) lors de leur dernier épisode de dépression.

Trouble d'anxiété généralisée

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

Malgré l'existence de preuves en faveur de la supériorité d'une posologie de 37,5 mg/jour sur le placebo, cette posologie n'a pas été systématiquement aussi efficace que les posologies plus élevées.

Trouble d'anxiété sociale

L'efficacité des gélules à libération prolongée de venlafaxine dans le traitement de la phobie sociale a été établie dans quatre études en double insu et groupes parallèles, de 12 semaines, multicentriques, contrôlées par placebo, à dose variable, et dans une étude en double insu et groupes parallèles, d'une durée de 6 mois, contrôlée par placebo, à dose fixe/variable conduites chez des patients adultes ambulatoires. Les patients avaient reçu des doses comprises entre 75 et 225 mg/jour. Dans l'étude

d'une durée de 6 mois, aucune démonstration n'a été faite d'une efficacité supérieure dans le groupe ayant reçu des doses comprises entre 150 et 225 mg/jour par rapport à celui ayant reçu des doses de 75 mg/jour.

Trouble panique

L'efficacité des gélules à libération prolongée de venlafaxine dans le traitement du trouble panique a été établie dans deux études en double insu de 12 semaines, multicentriques, contrôlées par placebo, menées chez des patients adultes ambulatoires présentant un trouble panique avec ou sans agoraphobie. Dans les études dans le trouble panique, la posologie initiale 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 à long terme en double insu, contrôlée par placebo, en groupes parallèles, évaluant la sécurité, l'efficacité et la prévention des rechutes à long terme chez des patients adultes ambulatoires qui avaient répondu à un traitement en ouvert. Les patients continuaient à être traités à la même posologie de venlafaxine que celle reçue à la fin de la phase ouverte (soit 75, 150 ou 225 mg/jour).

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 suprathérapeutique 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 son métabolite actif, la O-déméthylvenlafaxine (ODV). Les demi-vies plasmatiques moyennes \pm écart type de la venlafaxine et de l'ODV sont respectivement de 5 ± 2 heures et 11 ± 2 heures. Les concentrations à l'état d'équilibre de la venlafaxine et de l'ODV sont atteintes en 3 jours de traitement oral à doses répétées. La venlafaxine et l'ODV présentent une cinétique linéaire pour des doses comprises entre 75 mg et 450 mg/jour.

Absorption

Au moins 92 % de venlafaxine sont absorbés après administration de doses orales uniques de venlafaxine à libération immédiate. Du fait d'un métabolisme présystémique, la biodisponibilité absolue est comprise entre 40 % et 45 %. 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 dans les 5,5 heures et 9 heures, respectivement. Lorsque des posologies quotidiennes équivalentes de venlafaxine sont administrées en comprimé à libération immédiate ou en gélule à libération prolongée, la gélule à libération prolongée induit un taux d'absorption plus lent, mais le même taux final d'absorption que le comprimé à libération immédiate. La prise d'aliments n'affecte pas la biodisponibilité de la venlafaxine et de l'ODV.

Distribution

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

Biotransformation

La venlafaxine subit un important métabolisme hépatique. Des études *in vitro* et *in vivo* indiquent que la venlafaxine est métabolisée par le CYP2D6 en son principal métabolite actif, l'ODV. 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'inhibe pas le CYP1A2, le CYP2C9 ni le CYP3A4.

Élimination

La venlafaxine et ses métabolites sont essentiellement éliminés par voie rénale. Environ 87 % d'une dose de venlafaxine sont retrouvés dans les urines dans un délai de 48 heures sous forme inchangée (5 %), sous forme d'ODV non conjugué (29 %), d'ODV conjugué (26 %) ou d'autres métabolites inactifs mineurs (27 %). Les clairances plasmatiques moyennes \pm écart type à l'état d'équilibre de la venlafaxine et de l'ODV sont respectivement de $1,3 \pm 0,6$ l/h/kg et $0,4 \pm 0,2$ l/h/kg.

Populations particulières

Age et sexe

L'âge et le sexe du sujet n'ont pas d'effet significatif sur 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. Dans la mesure où l'exposition totale (ASC) de venlafaxine et d'ODV est similaire chez les métaboliseurs lents et rapides, il n'est pas nécessaire d'utiliser des schémas posologiques différents pour ces deux groupes.

Insuffisance hépatique

Chez les patients présentant un stade A (insuffisance hépatique légère) et un stade B (insuffisance hépatique modérée) de la classification de Child-Pugh, les demi-vies de la venlafaxine et de l'ODV sont allongées par rapport aux patients ayant une fonction hépatique normale. La clairance orale de la venlafaxine et de l'ODV était réduite. Une importante variabilité interindividuelle a été observée. Les données chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère sont limitées (voir rubrique 4.2).

Insuffisance rénale

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

5.3 Données de sécurité préclinique

Des études menées sur la venlafaxine chez des rats et des souris n'ont pas révélé de carcinogénéité. La venlafaxine n'était pas mutagène dans une large gamme de tests *in vitro* et *in vivo*.

Des études animales évaluant la toxicité sur la reproduction chez le rat ont révélé une diminution du poids des petits, une augmentation du nombre de mort-nés et une augmentation des décès chez les jeunes rats au cours des 5 premiers jours d'allaitement. La cause de ces décès est inconnue. Ces effets sont survenus lors de l'administration d'une posologie de 30 mg/kg/jour, soit 4 fois la posologie quotidienne (calculée en mg/kg) de 375 mg/jour de venlafaxine chez l'homme. La dose seuil pour l'apparition de ces événements a été de 1,3 fois la dose utilisée chez l'homme.

Le risque potentiel en clinique n'est pas connu.

Une réduction de la fertilité a été observée dans une étude exposant des rats mâles et femelles à l'ODV. Cette exposition était environ 1 à 2 fois supérieure à la posologie humaine de venlafaxine de 375 mg/jour. La pertinence de cette observation chez l'homme n'est pas connue.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Pour tous les dosages:

Noyau:

Cellulose microcristalline (E460)

Povidone

Talc (E553b)

Silice colloïdale anhydre (E551)

Stéarate de magnésium (E572)

Pelliculage:

Ethylcellulose

Copovidone

Pour le dosage à 37,5 mg:

Coiffe de la gélule:

Oxyde de fer noir (E172)

Oxyde de fer rouge (E172)

Oxyde de fer jaune (E172)

Dioxyde de titane (E171)

Gélatine

Corps de la gélule:

Oxyde de fer noir (E172)

Oxyde de fer rouge (E172)

Dioxyde de titane (E171)

Gélatine

Encre rouge (composition: gomme-laque, propylèneglycol, solution concentrée d'ammoniaque et oxyde de fer rouge (E 172))

Pour le dosage à 75 mg:

Coiffe de la gélule:

Oxyde de fer noir (E172)

Oxyde de fer rouge (E172)

Dioxyde de titane (E171)

Gélatine

Corps de la gélule:

Oxyde de fer noir (E172)

Oxyde de fer rouge (E172)

Dioxyde de titane (E171)

Gélatine

Encre rouge (composition: gomme-laque, propylèneglycol, solution concentrée d'ammoniaque et oxyde de fer rouge (E 172))

Pour le dosage à 150 mg:

Coiffe de la gélule:

Bleu brillant FCF (E133).

Rouge allura AC (E129)

Jaune orangé S (E110)

Dioxyde de titane (E171)

Gélatine

Corps de la gélule:

Bleu brillant FCF (E133).

Rouge allura AC (E129)

Jaune orangé S (E110)

Dioxyde de titane (E171)

Gélatine

Encre blanche (composition: gomme laque, propylèneglycol, hydroxyde de sodium, povidone, dioxyde de titane (E171))

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

Pour le dosage à 37,5 mg:

3 ans

Pour le dosage à 75 mg:

3 ans

Pour le dosage à 150 mg:

3 ans

3 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de conditions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Venlafaxine EG 37,5 mg gélules à libération prolongée:

7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 98 et 100 gélules conditionnées dans des plaquettes (film en PVC/ACLAR et feuille de protection en aluminium ou feuille en aluminium et film blanc opaque en PVC/PVdC).

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Venlafaxine EG 75 mg gélules à libération prolongée:

7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 98, 100, 105 et 120 gélules conditionnées dans des plaquettes (film en PVC/ACLAR et feuille de protection en aluminium ou feuille en aluminium et film blanc opaque en PVC/PVdC).

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Venlafaxine EG 150 mg gélules à libération prolongée:

10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 98, 100, 105 et 120 gélules conditionnées dans des plaquettes (film en PVC/ACLAR et feuille de protection en aluminium ou feuille en aluminium et film blanc opaque en PVC/PVdC).

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Pas d'exigences particulières.

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

EG
Esplanade
1020 Bruxelles

(Eurogenerics)
Heysel

SA
b22

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

Venlafaxine EG 37,5 mg gélules à libération prolongée (PVC/ACLAR): BE511440
Venlafaxine EG 37,5 mg gélules à libération prolongée (PVC/PVdC): BE511457
Venlafaxine EG 75 mg gélules à libération prolongée (PVC/ACLAR): BE511466
Venlafaxine EG 75 mg gélules à libération prolongée (PVC/PVdC): BE511475
Venlafaxine EG 150 mg gélules à libération prolongée (PVC/ACLAR): BE511422
Venlafaxine EG 150 mg gélules à libération prolongée (PVC/PVdC): BE511431

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

Date de première autorisation : 09 juin 2017.
Date de dernier renouvellement : 07 octobre 2021.

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

Date d'approbation du texte : 03/2024.
Date de mise à jour du texte : 02/2024.