

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Efexor-Exel 37,5 mg gélules à libération prolongée
Efexor-Exel 75 mg gélules à libération prolongée
Efexor-Exel 150 mg gélules à libération prolongée
Efexor-Exel 225 mg gélules à libération prolongée

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Efexor-Exel 37,5 mg :

Chaque gélule à libération prolongée contient 42,43 mg de chlorhydrate de venlafaxine, équivalent à 37,5 mg de venlafaxine base.

Efexor-Exel 75 mg :

Chaque gélule à libération prolongée contient 84,85 mg de chlorhydrate de venlafaxine, équivalent à 75 mg de venlafaxine base.

Efexor-Exel 150 mg :

Chaque gélule à libération prolongée contient 169,7 mg de chlorhydrate de venlafaxine, équivalent à 150 mg de venlafaxine base.

Efexor-Exel 225 mg :

Chaque gélule à libération prolongée contient 254,52 mg de chlorhydrate de venlafaxine, équivalent à 225 mg de venlafaxine base.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gélule à libération prolongée.

Efexor-Exel 37,5 mg :

Gélule en gélatine opaque avec tête gris claire et corps pêche, avec « W » et « 37,5 » imprimés en rouge, de taille 3 (15,9 mm x 5,82 mm).

Efexor-Exel 75 mg :

Gélule en gélatine opaque pêche, avec « W » et « 75 » imprimés en rouge, de taille 1 (19,4 mm x 6,91 mm).

Efexor-Exel 150 mg :

Gélule en gélatine opaque orange foncé, avec « W » et « 150 » imprimés en blanc, de taille 0 (23,5 mm x 7,65 mm).

Efexor-Exel 225 mg :

Gélule en gélatine opaque dont la tête est gris clair et le corps orange foncé, avec « W » et « 225 » imprimés en blanc, de taille 00el (25,3 mm x 8,53 mm).

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Traitement des épisodes dépressifs majeurs.

Pour la prévention des récurrences des épisodes dépressifs majeurs.

Traitement du trouble d'anxiété généralisée.

Traitement du trouble d'anxiété 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. 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 être effectuées 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 de 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 actuel.

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. 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 225 mg/jour. Les augmentations posologiques peuvent être effectuées 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 de 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. Il n'a pas été démontré que des posologies plus élevées permettaient d'obtenir un bénéfice additionnel.

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. La posologie peut être augmentée 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 de 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 bénéficier d'une augmentation de posologie jusqu'à une posologie maximale de 225 mg/jour. Les augmentations posologiques peuvent être effectuées 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 de plusieurs mois ou plus. Le traitement doit être réévalué régulièrement au cas par cas.

Patients âgés

Aucun ajustement spécifique de la dose de venlafaxine n'est considéré comme nécessaire sur le seul critère de l'âge du patient. Cependant, la prudence s'impose au cours du traitement de patients âgés (par 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

La venlafaxine n'est pas recommandée chez les enfants et les adolescents.

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 soutiennent pas son utilisation chez ces patients (voir rubriques 4.4 et 4.8).

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

Patients présentant une 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. En raison de la variabilité interindividuelle de la clairance, une adaptation individuelle de la posologie paraît néanmoins 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 soupesé au regard du risque en cas de traitement de patients présentant une insuffisance hépatique sévère.

Patients présentant une insuffisance rénale

Bien qu'aucune adaptation posologique ne soit nécessaire chez les patients présentant un taux de filtration glomérulaire (GRF) 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 est souhaitable d'adapter la posologie au cas par cas.

Symptômes de sevrage observés à l'arrêt de la venlafaxine

L'arrêt brutal du traitement 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. En cas de symptômes mal tolérés après une diminution de dose ou lors de l'interruption du traitement, le retour à la posologie précédemment prescrite peut être envisagé. Par la suite, le médecin pourra reprendre la diminution de la posologie, mais à un rythme plus progressif.

Mode d'administration

Voie orale.

Il est recommandé de prendre les gélules à libération prolongée de venlafaxine au cours d'un repas, si possible à heure fixe. Les gélules doivent être avalées entières 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 une prise quotidienne. Des ajustements posologiques individuels peuvent être nécessaires.

Les gélules à libération prolongée de venlafaxine contiennent des sphéroïdes qui libèrent lentement le médicament dans l'appareil digestif. La fraction insoluble de ces sphéroïdes est éliminée et peut être retrouvée dans les selles.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active 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/idées suicidaires ou aggravation clinique

La dépression est associée à un risque accru d'idées suicidaires, d'auto-agression et de suicide (comportements de type suicidaire). Ce risque persiste jusqu'à obtention d'une rémission significative. L'amélioration clinique pouvant ne pas survenir avant plusieurs semaines de traitement, les patients devront être surveillés étroitement jusqu'à obtention de cette amélioration. L'expérience clinique montre que le risque suicidaire peut augmenter en tout début de rétablissement.

Les autres troubles psychiatriques dans lesquels la venlafaxine est prescrite peuvent également être associés à un risque accru de comportement suicidaire. De plus, ces troubles peuvent être associés à un épisode dépressif majeur. Les mêmes précautions d'emploi que celles mentionnées pour les patients souffrant d'épisodes dépressifs majeurs devront donc être appliquées aux patients présentant d'autres troubles psychiatriques.

Les patients ayant des antécédents de comportement de type suicidaire ou ceux exprimant des idées suicidaires significatives avant de débiter le 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. Une méta-analyse d'essais cliniques contrôlés versus placebo sur l'utilisation d'antidépresseurs chez l'adulte présentant des troubles psychiatriques a montré une augmentation du risque de comportement de type 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 dose. Les patients (et leur entourage) devront être avertis de la nécessité de surveiller la survenue d'une aggravation clinique, l'apparition d'idées/comportements suicidaires et tout changement anormal du comportement et de prendre immédiatement un avis médical si ces symptômes survenaient.

Population pédiatrique

L'utilisation d'Efexor-Exel est déconseillée chez les enfants et adolescents de moins de 18 ans. Des comportements de type suicidaire (tentative de suicide et idées suicidaires) et de type hostile (principalement agressivité, comportement d'opposition et colère) ont été plus fréquemment observés au cours des essais 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 tolérance 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 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 comporter des altérations de l'état mental (par ex. : agitation, hallucinations, coma), une instabilité autonome (par ex. : tachycardie, pression artérielle labile, hyperthermie), des atteintes neuromusculaires (par ex. : hyperreflexie, 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 SNM, qui comporte une hyperthermie, une rigidité musculaire, une instabilité autonome avec de possibles fluctuations rapides des constantes vitales et des altérations de l'état mental.

Si l'association de la venlafaxine à d'autres substances pouvant affecter les systèmes de neurotransmission sérotoninergique et/ou dopaminergique 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.

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 de pression artérielle dose-dépendantes ont été fréquemment rapportées avec la venlafaxine. Dans l'expérience acquise depuis la commercialisation, des cas d'élévation sévère de la pression artérielle nécessitant un traitement immédiat ont été rapportés. L'existence d'une pression artérielle élevée devra être recherchée attentivement chez tous les patients, et toute hypertension artérielle préexistante devra être contrôlée avant de débiter le 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.

Dans l'expérience acquise depuis la commercialisation, 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 soupesés au regard des bénéfices attendus avant de prescrire la venlafaxine chez 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 d'épilepsie, 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 le 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 entraîner une fonction plaquettaire réduite. 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 IRSN, y compris la venlafaxine, peuvent augmenter le risque d'hémorragie du post-partum (voir rubriques 4.6, 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 essais contrôlés contre placebo, des augmentations cliniquement significatives du cholestérol dans le sang 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 d'emploi 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). La survenue de symptômes de sevrage est fréquente à l'arrêt du traitement, particulièrement si 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. Généralement, ces symptômes sont légers à modérés ; cependant chez certains patients, leur intensité peut être sévère. Ils surviennent habituellement dans les premiers jours suivant l'arrêt du traitement, mais, dans de très rares cas, de tels symptômes ont été rapportés chez des patients ayant, par inadvertance, oublié une prise. Généralement, ces symptômes sont spontanément résolutifs et disparaissent habituellement en 2 semaines, bien qu'ils puissent se prolonger chez certains patients (2-3 mois ou plus). Par conséquent, il est conseillé, lors de l'arrêt du traitement, 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. Celle-ci apparaît le plus souvent dès les premières semaines du traitement. Chez les patients présentant ces symptômes, l'augmentation de la posologie peut être préjudiciable.

Sécheresse buccale

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

Diabète

Chez les patients diabétiques, le traitement par un ISRS ou la venlafaxine peut perturber l'équilibre glycémique. Il peut s'avérer nécessaire d'ajuster la dose d'insuline et/ou d'antidiabétiques oraux.

Interactions médicament-tests de laboratoire

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 après 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.

Teneur en sodium:

Efexor-Exel 150 mg et 225 mg contiennent moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par gélule, c.-à-d. qu'ils sont essentiellement « sans sodium ».

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

Inhibiteurs de la monoamine-oxydase (IMAO)

IMAO non sélectifs irréversibles

La venlafaxine ne doit pas être utilisée en association avec les IMAO non sélectifs irréversibles. La venlafaxine ne doit pas être débutée 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 sélectif réversible de la MAO-A (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) est un IMAO faible, réversible et non-sélectif et ne doit pas être donné 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 vasomotrices, des sensations vertigineuses et une hyperthermie pouvant faire évoquer un Syndrome Neuroleptique Malin (SNM), des crises d'épilepsie et un décès.

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 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]), 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 4.4).

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 (par 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 pertinentes incluent:

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

La liste susmentionnée n'est pas exhaustive et d'autres médicaments spécifiques, qui sont 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 avec le kétoconazole chez des métaboliseurs rapides (MR) et lents (ML) 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'usage concomitant d'inhibiteurs du CYP3A4 (par ex. : atazanavir, clarithromycine, indinavir, itraconazole, voriconazole, posaconazole, kétoconazole, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, tétracycline) 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 du 2-OH-imipramine. Lors de l'administration de 75 à 150 mg par jour de venlafaxine, une augmentation dose-dépendante de 2,5 à 4,5 fois de l'ASC du 2-OH-désipramine a été observée. L'imipramine n'a pas affecté la pharmacocinétique de la venlafaxine et de la O-déméthylvenlafaxine. La signification clinique de cette interaction n'est pas connue. L'administration concomitante de venlafaxine et d'imipramine doit être faite avec prudence.

Halopéridol

Une étude pharmacocinétique 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% de 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, l'alpha-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 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

Depuis la mise sur le marché, des cas de grossesses non planifiées ont été rapportés chez des patientes sous contraceptifs oraux pendant leur traitement par venlafaxine. Il n'existe pas d'élément prouvant que ces grossesses résultent d'interactions médicamenteuses avec la venlafaxine. 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 suffisamment pertinentes 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 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, 4.8).

Des données épidémiologiques ont suggéré que l'utilisation d'ISRS pendant la grossesse, particulièrement en fin de grossesse, puisse augmenter le risque d'hypertension artérielle pulmonaire persistante du nouveau-né (HTAP). Bien qu'aucune étude n'ait étudié une quelconque association de l'HTAP au traitement par IRSN, ce risque potentiel ne peut être exclu avec la venlafaxine, compte tenu du mécanisme d'action impliqué (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, tremblement, hypotonie, pleurs persistants, succion ou sommeil difficiles. Ces symptômes pourraient être dus soit aux effets sérotoninergiques, soit aux symptômes liés à l'exposition. Dans la majorité des cas, ces complications apparaissent immédiatement ou dans les 24 heures après l'accouchement.

Allaitement

La venlafaxine et son métabolite actif, la 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 de poursuivre/arrêter l'allaitement ou de poursuivre/arrêter le traitement par Efexor-Exel doit être prise, en tenant compte des bénéfices de l'allaitement pour l'enfant et de ceux du traitement par Efexor-Exel pour la mère.

Fertilité

Une baisse de la fertilité a été observée lors d'une étude au cours de laquelle des rats mâles et femelles ont été exposés à la O-déméthylvenlafaxine. La pertinence de ces résultats pour l'être humain est inconnue (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. Par conséquent, tout patient recevant de la venlafaxine doit être mis en garde sur son aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines dangereuses.

4.8 Effets indésirablesRésumé du profil de sécurité

Au cours des études cliniques, les réactions indésirables rapportées comme très fréquentes (> 1/10) ont été les nausées, la sécheresse buccale, les céphalées et l'hypersudation (incluant les sueurs nocturnes).

Table listant les réactions indésirables

Les réactions indésirables sont énumérées ci-après, 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 ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$), très rare ($< 1/10\ 000$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Système- organe	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare	Fréquence indéterminé e
Affections hématologiques et du système lymphatique				Agranulocytose* , Anémie aplasique*, Pancytopenie*, Neutropénie*	Thrombocyto pénie*	
Affections du système immunitaire				Réaction anaphylactique*		
Affections endocriniennes				Sécrétion inappropriée de l'hormone antidiurétique*	Augmentatio n de la prolactine dans le sang*	
Troubles du métabolisme et de la nutrition		Perte d'appétit		Hyponatrémie*		

Système-organe	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare	Fréquence indéterminée
Affections psychiatriques	Insomnie	Confusion*, Dépersonnalisation*, Rêves anormaux, Nervosité, Diminution de la libido, Agitation*, Anorgasmie	Manie, Hypomanie, Hallucinations, Déréalisation, Trouble de l'orgasme, Bruxisme*, Apathie	Délire*		Idées et comportements suicidaires ^a , Agressivité ^b
Affections du système nerveux	Céphalées* ^c , Sensations vertigineuses, Sédation	Akathisie*, Tremblements, Paresthésies, Dysgueusie	Syncope, Myoclonies, Troubles de l'équilibre*, Troubles de la coordination*, Dyskinésie*	Syndrome neuroleptique malin (SNM)*, Syndrome sérotoninergique*, Convulsions, Dystonie*	Dyskinésie tardive*	
Affections oculaires		Troubles visuels, Troubles de l'accommodation, incluant vision trouble, Mydriase		Glaucome à angle fermé*		
Affections de l'oreille et du labyrinthe		Tinnitus*				Vertiges
Affections cardiaques		Tachycardie, Palpitations*		Torsade de pointes*, Tachycardie ventriculaire*, Fibrillation ventriculaire, Allongement de l'intervalle QT à l'électrocardiogramme*		Cardiomyopathie provoquée par le stress (cardiomyopathie Tako-Tsubo)*
Affections vasculaires		Hypertension, Bouffées de chaleur	Hypotension orthostatique, Hypotension*			

Système-organe	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare	Fréquence indéterminée
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		Dyspnée*, Bâillements		Pneumopathie interstitielle*, Éosinophilie pulmonaire*		
Affections gastro-intestinales	Nausées, Sécheresse buccale, Constipation	Diarrhée*, Vomissements	Hémorragie gastro-intestinale*	Pancréatite*		
Affections hépatobiliaires			Anomalie des tests de la fonction hépatique*	Hépatite*		
Affections de la peau et des tissus sous-cutanés	Hypersudation* (incluant sueurs nocturnes)*	Éruption, Prurit*	Urticaire*, Alopécie*, Ecchymose, Angio-œdème*, Réaction de photosensibilité	Syndrome de Stevens-Johnson*, Syndrome de Lyell*, Érythème polymorphe*		
Affections musculo-squelettiques et systémiques		Hypertonie		Rhabdomyolyse*		
Affections du rein et des voies urinaires		Retard mictionnel, Rétention urinaire, Pollakiurie*	Incontinence urinaire*			
Affections des organes de reproduction et du sein		Ménorragies*, Métrorragies*, Trouble érectile ^b , Troubles de l'éjaculation ^b				Hémorragie du post-partum* ^d
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		Fatigue, Asthénie, Frissons*			Hémorragie muqueuse*	
Investigations		Perte de poids, Prise de poids, Augmentation de la cholestérolémie			Allongement du temps de saignement*	

*Effets indésirables signalés après la commercialisation

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 regroupés, l'incidence des céphalées dans le groupe venlafaxine et dans le groupe placebo était similaire.

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

Arrêt du traitement

L'arrêt de la venlafaxine (particulièrement lorsqu'il est brutal) conduit habituellement à des symptômes de sevrage. Les réactions les plus fréquemment observées sont : 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 légers à modérés et disparaissent spontanément; cependant, chez certains patients, ils peuvent être sévères et/ou prolongés. Par conséquent, lorsque le traitement par la 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 essais contrôlés 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, perte d'appétit, perte de poids, augmentation de la pression artérielle, et augmentation du cholestérol dans le sang ont été observés (voir rubrique 4.4).

Des réactions indésirables à type d'idées suicidaires ont été observées dans les essais 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, Division Vigilance, Boîte Postale 97, 1000 Bruxelles, Madou, (site internet: www.notifieruneffetindesirable.be, e-mail: adr@afmps.be)
- Luxembourg: Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé (site internet: www.guichet.lu/pharmacovigilance).

4.9 Surdosage

Les données acquises depuis la commercialisation montrent que 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. Les événements les plus fréquemment rapportés au cours d'un surdosage comportent une tachycardie, des modifications du niveau de conscience (allant d'une somnolence à un coma), une mydriase, des convulsions et des vomissements. Les autres événements rapportés incluent des modifications électrocardiographiques (par ex. : allongement de l'intervalle QT,

bloc de branche, allongement du QRS [voir rubrique 5.1]), 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 en venlafaxine peut être associé à un risque accru de décès par rapport à celui observé avec les antidépresseurs de type ISRS, mais inférieur à celui observé avec les antidépresseurs tricycliques. Des études épidémiologiques ont montré que chez les patients traités par venlafaxine, le poids des facteurs de risque de suicide est supérieur à celui des patients traités par ISRS. Concernant le risque accru de décès observé, la part de responsabilité de la toxicité de la venlafaxine en cas de surdosage, par rapport à certaines caractéristiques des patients traités par venlafaxine, n'est pas clairement établie.

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 le centre Antipoisons ou un spécialiste en toxicologie.

Des mesures générales de maintien des fonctions vitales et un traitement symptomatique sont recommandés ; la fréquence cardiaque et les constantes vitales doivent être contrôlées. En cas de risque d'inhalation, l'induction de vomissements n'est pas recommandée. Le lavage gastrique peut être indiqué s'il est effectué peu 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'hémo-perfusion 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

Classe 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 norépinéphrine. La venlafaxine est également un inhibiteur faible de la recapture de la dopamine. La venlafaxine et son métabolite actif réduisent 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 n'a virtuellement 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 cardio-vasculaires, observés avec d'autres antidépresseurs.

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

Les études *in vitro* ont révélé que la venlafaxine n'a virtuellement aucune affinité pour les récepteurs sensibles aux opiacés ou aux benzodiazépines.

Efficacité et sécurité clinique Épisodes dépressifs majeurs

L'efficacité de la venlafaxine à libération immédiate dans le traitement des épisodes dépressifs majeurs a été démontrée dans cinq essais à court terme, de 4 à 6 semaines, contrôlés contre placebo, en double insu, randomisés, et à 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, de 8 à 12 semaines, contrôlées contre placebo, à des posologies allant de 75 à 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, pour une durée d'observation des rechutes pouvant atteindre 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 établie sur une période de 12 mois dans un essai clinique en double insu, contrôlé contre placebo, chez des patients adultes ambulatoires présentant des épisodes dépressifs majeurs récurrents et ayant 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 du trouble d'anxiété généralisée (TAG) a été établie dans deux études contrôlées contre placebo de 8 semaines à dose fixe (75 à 225 mg/jour), dans une étude contrôlée contre placebo de 6 mois à dose fixe (75 à 225 mg/jour) et dans une étude contrôlée contre placebo 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 du trouble d'anxiété sociale a été établie dans quatre études en double insu et groupes parallèles, de 12 semaines, multicentriques, contrôlées contre placebo, à dose variable, et dans une étude en double insu et groupes parallèles, de 6 mois, contrôlée contre placebo, à dose fixe/variable conduites chez des patients adultes ambulatoires. Les patients avaient reçu des doses allant de 75 à 225 mg/jour. Dans l'étude de 6 mois, aucune démonstration n'a été faite d'une efficacité supérieure dans le groupe ayant reçu des doses allant de 150 à 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 contre placebo, chez des patients adultes ambulatoires présentant un trouble panique avec ou sans agoraphobie. Dans les études du 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 contre placebo, en groupes parallèles sur la sécurité d'emploi, 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 à libération prolongée qu'ils avaient reçue en fin de phase ouverte (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 est fortement métabolisée, essentiellement en son métabolite actif, la O-déméthylvenlafaxine (ODV). Les demi-vies plasmatiques moyennes \pm Ecart Type de la venlafaxine et de l'ODV sont respectivement de 5 \pm 2 heures et 11 \pm 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. La biodisponibilité absolue est de 40% à 45% en raison d'un 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 dans les 5,5 heures et 9 heures, respectivement. Quand des posologies quotidiennes équivalentes de venlafaxine sont administrées en comprimé à libération immédiate ou en gélule à libération prolongée, la gélule à libération prolongée présente un taux d'absorption plus lent mais le même niveau d'absorption que le comprimé à libération immédiate. Les aliments n'affectent pas la biodisponibilité de la venlafaxine et de l'ODV.

Distribution

Aux concentrations thérapeutiques, la venlafaxine et l'ODV sont à peine 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.

Elimination

La venlafaxine et ses métabolites sont essentiellement éliminés par voie rénale. Environ 87% d'une dose de venlafaxine sont retrouvés dans les urines en 48 heures sous forme inchangée (5%), d'ODV non conjugué (29%), d'ODV conjugué (26%), ou d'autres métabolites inactifs mineurs (27%). Les clairances plasmatiques moyennes \pm Ecart 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

Âge 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 supérieures chez les métaboliseurs lents du CYP2D6 comparés aux 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 de stade A (insuffisance hépatique légère) et de 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 sujets ayant une fonction hépatique normale. La clairance aussi bien de la venlafaxine que de l'ODV est réduite. Une importante variabilité interindividuelle est à noter. 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 est 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 est 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 carcinogénicité. La venlafaxine n'était pas mutagène dans une large gamme de tests *in vitro* et *in vivo*.

Des études animales de toxicité sur la reproduction chez les rats ont révélé une diminution du poids des petits, une augmentation des mort-nés et une augmentation des décès des petits au cours des 5 premiers jours d'allaitement. La cause de ces décès est inconnue. Ces effets sont survenus à 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 chez l'homme 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

Efexor-Exel 37,5 mg:

Contenu de la gélule:

Cellulose microcristalline

Ethylcellulose

Hypromellose

Talc

Enveloppe de la gélule:

Gélatine
Oxyde de fer noir, rouge et jaune (E172)
Dioxyde de titane (E171)

Encre de la gélule:

Shellac
Oxyde de fer rouge (E172)
Hydroxide d'ammonium
Siméthicone
Propylène glycol

Efexor-Exel 75 mg:

Contenu de la gélule:

Cellulose microcristalline
Ethylcellulose
Hypromellose
Talc

Enveloppe de la gélule:

Gélatine
Oxyde de fer rouge et jaune (E172)
Dioxyde de titane (E171)

Encre de la gélule:

Shellac
Oxyde de fer rouge (E172)
Hydroxide d'ammonium
Siméthicone
Propylène glycol

Efexor-Exel 150 mg:

Contenu de la gélule:

Cellulose microcristalline
Ethylcellulose
Hypromellose
Talc

Enveloppe de la gélule :

Gélatine
Oxyde de fer rouge et jaune (E172)
Dioxyde de titane (E171)

Encre de la gélule :

Shellac
Propylène glycol
Hydroxide de sodium
Povidone
Dioxyde de titane (E171)

Efexor-Exel 225 mg:

Contenu de la gélule:

Cellulose microcristalline
Ethylcellulose
Hypromellose
Talc

Enveloppe de la gélule :

Gélatine
Oxyde de fer noir, rouge et jaune (E172)
Dioxyde de titane (E171)

Encre de la gélule :

Shellac
Propylène glycol
Hydroxyde de sodium
Povidone
Dioxyde de titane (E171)

6.2 Incompatibilités

Sans objet

6.3 Durée de conservation

3 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Efexor-Exel 37,5 mg :

Plaquettes claires ou opaques (PVC/aluminium) de 7, 10, 14, 20, 21, 28, 30, 35, 50, 60, 100 ; emballages hospitaliers de 70 (10x7 ou 1x70).

Plaquettes (PVC/Aluminium) en doses unitaires de 14, 28, 84, 100.

Flacons en polyéthylène de haute densité (HDPE) de 7, 14, 20, 21, 35, 50, 100 ; emballages hospitaliers de 70.

Efexor-Exel 75 mg :

Plaquettes claires ou opaques (PVC/aluminium) de 7, 10, 14, 15, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 98, 100 ; emballages hospitaliers de 500 (10x50) ou 1000 (10x100).

Plaquettes (PVC/Aluminium) en doses unitaires de 14, 28, 84, 100.

Flacons en polyéthylène de haute densité (HDPE) de 14, 20, 50, 100 ; emballages hospitaliers de 500 ou 1000.

Efexor-Exel 150 mg :

Plaquettes claires ou opaques (PVC/aluminium) de 7, 10, 14, 15, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 98, 100 ; emballages hospitaliers de 500 (10x50) ou 1000 (10x100).

Plaquettes (PVC/Aluminium) en doses unitaires de 14, 28, 84, 100.

Flacons en polyéthylène de haute densité (HDPE) de 14, 20, 50, 100 ; emballages hospitaliers de 500 ou 1000.

Efexor-Exel 225 mg :

Plaquettes claires ou opaques (PVC/aluminium) de 7, 10, 14, 15, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 98, 100 ; emballages hospitaliers de 500 (10x50) ou 1000 (10x100).

Plaquettes (PVC/Aluminium) en doses unitaires de 14, 28, 84, 100.

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

Viatrix Healthcare, Terhulpesteenweg 6A, B-1560 Hoeilaart.

8. NUMEROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

BE :

Efexor-Exel 37,5 mg gélules à libération prolongée en plaquettes : BE239337

Efexor-Exel 75 mg gélules à libération prolongée en plaquettes : BE196524

Efexor-Exel 150 mg gélules à libération prolongée en plaquettes : BE196533

Efexor-Exel 225 mg gélules à libération prolongée en plaquettes : BE467333

Efexor-Exel 37,5 mg gélules à libération prolongée en flacons : BE422003

Efexor-Exel 75 mg gélules à libération prolongée en flacons : BE422012

Efexor-Exel 150 mg gélules à libération prolongée en flacons : BE421994

LU :

Efexor-Exel 37,5 mg : 2011010961

- 0409476 : 1*7 gélules ss blist.
- 0674881 : 1*10 gélules ss blist.
- 0340498 : 1*14 gélules ss blist.
- 0674895 : 1*20 gélules ss blist.
- 0674901 : 1*21 gélules ss blist.
- 0340503 : 1*28 gélules ss blist.
- 0674914 : 1*30 gélules ss blist.
- 0674928 : 1*35 gélules ss blist.
- 0674931 : 1*50 gélules ss blist.
- 0674945 : 1*60 gélules ss blist.
- 0674962 : 1*100 gélules ss blist.
- 0674959 : 1*70 gélules ss blist.
- 0342167 : 14*1 gélules ss blist.
- 0342171 : 28*1 gélules ss blist.
- 0342184 : 84*1 gélules ss blist.
- 0342198 : 100*1 gélules ss blist.
- 0674976 : 1*7 gelul. (fl.)
- 0674993 : 1*14 gelul. (fl.)
- 0675004 : 1*20 gelul. (fl.)
- 0675018 : 1*21 gelul. (fl.)
- 0675021 : 1*35 gelul. (fl.)
- 0675035 : 1*50 gelul. (fl.)
- 0675052 : 1*100 gelul. (fl.)
- 0675049 : 1*70 gelul. (fl.)

Efexor-Exel 75 mg : 2010110962

- 0675066 : 1*7 gélules ss blist.
- 0675083 : 1*10 gélules ss blist.
- 0341657 : 1*14 gélules ss blist.
- 0675097 : 1*15 gélules ss blist.
- 0675102 : 1*20 gélules ss blist.
- 0258077 : 1*28 gélules ss blist.
- 0675116 : 1*30 gélules ss blist.
- 0675133 : 1*50 gélules ss blist.
- 0482431 : 1*56 gélules ss blist.
- 0675147 : 1*60 gélules ss blist.
- 0482445 : 1*98 gélules ss blist.
- 0675151 : 1*100 gélules ss blist.
- 0675181 : 1*500 gélules ss blist.
- 0675195 : 1*1000 gélules ss blist.
- 0675164 : 14*1 gélules ss blist.
- 0385097 : 28*1 gélules ss blist.
- 0385102 : 84*1 gélules ss blist.
- 0675178 : 100*1 gélules ss blist.
- 0675201 : 1*14 gelul. (fl.)
- 0675214 : 1*20 gelul. (fl.)
- 0675228 : 1*50 gelul. (fl.)
- 0675231 : 1*100 gelul. (fl.)
- 0675245 : 1*500 gelul. (fl.)
- 0675259 : 1*1000 gelul. (fl.)

Efexor-Exel 150 mg : 2011030970

- 0675455 : 1*7 gélules ss blist.
- 0675469 : 1*10 gélules ss blist.
- 0258113 : 1*14 gélules ss blist.
- 0675472 : 1*15 gélules ss blist.
- 0675486 : 1*20 gélules ss blist.
- 0258127 : 1*28 gélules ss blist.
- 0675505 : 1*30 gélules ss blist.
- 0675519 : 1*50 gélules ss blist.
- 0482249 : 1*56 gélules ss blist.
- 0675536 : 1*60 gélules ss blist.
- 0482252 : 1*98 gélules ss blist.
- 0675567 : 1*100 gélules ss blist.
- 0675603 : 1*500 gélules ss blist.
- 0675617 : 1*1000 gélules ss blist.
- 0675571 : 14*1 gélules ss blist.
- 0258144 : 28*1 gélules ss blist.
- 0342217 : 84*1 gélules ss blist.
- 0342221 : 100*1 gélules ss blist.
- 0675621 : 1*14 gelul. (fl.)
- 0675634 : 1*20 gelul. (fl.)
- 0675648 : 1*50 gelul. (fl.)
- 0675651 : 1*100 gelul. (fl.)
- 0675665 : 1*500 gelul. (fl.)
- 0675679 : 1*1000 gelul. (fl.)

Efexor-Exel 225 mg : 2015040065

- 0781721 : 1*7 gélules ss blist.

- 0781735 : 1*10 gélules ss blist.
- 0781749 : 1*14 gélules ss blist.
- 0781766 : 1*15 gélules ss blist.
- 0781783 : 1*20 gélules ss blist.
- 0781797 : 1*28 gélules ss blist.
- 0781816 : 1*30 gélules ss blist.
- 0781833 : 1*50 gélules ss blist.
- 0781847 : 1*56 gélules ss blist.
- 0781851 : 1*60 gélules ss blist.
- 0781878 : 1*98 gélules ss blist.
- 0781881 : 1*100 gélules ss blist.
- 0781901 : 10*50 gélules ss blist.
- 0781914 : 10*100 gélules ss blist.
- 0781752 : 14*1 gélules ss blist.
- 0781802 : 28*1 gélules ss blist.
- 0781864 : 84*1 gélules ss blist.
- 0781895 : 100*1 gélules ss blist.

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

Date de première autorisation :

Efexor-Exel 37,5 mg gélules à libération prolongée : 29/07/2002

Efexor-Exel 75 mg/150 mg gélules à libération prolongée : 16/11/1998

Efexor-Exel 225 mg gélules à libération prolongée : 02/10/2014

Date de dernier renouvellement :

Efexor-Exel 37,5 mg/75 mg/150 mg gélules à libération prolongée : 17/04/2015

Efexor-Exel 225 mg gélules à libération prolongée : 02/10/2021

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Date de mise à jour: 03/2024

Date d'approbation: 05/2024