

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Venlafaxine Retard AB 37,5 mg gélules à libération prolongée

Venlafaxine Retard AB 75 mg gélules à libération prolongée

Venlafaxine Retard AB 150 mg gélules à libération prolongée

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Venlafaxine Retard AB 37,5 mg gélules à libération prolongée

Une gélule contient 42,43 mg de chlorhydrate de venlafaxine, équivalent à 37,5 mg de venlafaxine.

Venlafaxine Retard AB 75 mg gélules à libération prolongée

Une gélule contient 84,86 mg de chlorhydrate de venlafaxine, équivalent à 75 mg de venlafaxine.

Venlafaxine Retard AB 150 mg gélules à libération prolongée

Une gélule contient 169,71 mg de chlorhydrate de venlafaxine, équivalent à 150 mg de venlafaxine.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gélule à libération prolongée.

Venlafaxine Retard AB 37,5 mg gélules à libération prolongée

Gélules opaques, blanches, de taille 0, portant l'inscription 'VEN' sur la tête de la gélule et '37.5' sur le corps.

Venlafaxine Retard AB 75 mg gélules à libération prolongée

Gélules opaques, couleur chair, de taille 0, portant l'inscription 'VEN' sur la tête de la gélule et '75' sur le corps.

Venlafaxine Retard AB 150 mg gélules à libération prolongée

Gélules opaques, couleur rouge écarlate, de taille 00, portant l'inscription 'VEN' sur la tête de la gélule et '150' sur le corps.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Traitement des épisodes dépressifs majeurs.

Prévention des récurrences d'épisodes dépressifs majeurs.

Traitement du trouble d'anxiété généralisée.

Traitement du trouble d'anxiété sociale.

Traitement du trouble panique, accompagné ou non d'agoraphobie.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Épisodes dépressifs majeurs

La dose initiale recommandée pour la venlafaxine à libération prolongée est de 75 mg une fois par jour.

Les patients qui ne répondent pas à la dose initiale de 75 mg/jour peuvent tirer profit d'augmentations de dose, jusqu'à une dose maximale de 375 mg/jour. Les augmentations de doses peuvent s'effectuer à des intervalles de 2 semaines ou plus. En cas d'indication clinique en raison de la sévérité des symptômes, les augmentations de dose peuvent s'effectuer à intervalles plus fréquents, mais en ménageant un intervalle d'au moins 4 jours entre chaque augmentation.

Compte tenu du risque d'effets indésirables dose-dépendants, les augmentations de dose ne doivent s'effectuer qu'après une évaluation clinique (voir rubrique 4.4). Il convient de maintenir la plus faible dose efficace.

Les patients doivent recevoir un traitement d'une durée suffisante, qui s'étalera généralement sur plusieurs mois, voire plus longtemps. Ce traitement sera réévalué régulièrement pour chaque patient. Un traitement à plus long terme peut également être indiqué pour la prévention des récurrences d'épisodes dépressifs majeurs (EDM). Dans la plupart des cas, la dose recommandée en prévention des récurrences des EDM est la même que celle utilisée durant l'épisode en cours.

Il convient de poursuivre l'administration de médicaments antidépresseurs pendant au moins six mois après l'obtention d'une rémission.

Trouble d'anxiété généralisée

La dose initiale recommandée pour la venlafaxine à libération prolongée est de 75 mg une fois par jour. Les patients qui ne répondent pas à la dose initiale de 75 mg/jour peuvent tirer profit d'augmentations de doses, jusqu'à une dose maximale de 225 mg/jour. Les augmentations de doses peuvent s'effectuer à des intervalles de 2 semaines ou plus.

Compte tenu du risque d'effets indésirables dose-dépendants, les augmentations de dose ne doivent s'effectuer qu'après une évaluation clinique (voir rubrique 4.4). Il convient de maintenir la plus faible dose efficace.

Les patients doivent recevoir un traitement d'une durée suffisante, qui s'étale généralement sur plusieurs mois, voire plus longtemps.

Ce traitement sera réévalué régulièrement pour chaque patient particulier.

Trouble d'anxiété sociale

La dose recommandée pour la venlafaxine à libération prolongée est de 75 mg une fois par jour. Il n'existe aucune preuve indiquant que des doses plus élevées apportent un bénéfice complémentaire.

Toutefois, chez les patients qui ne répondent pas à la dose initiale de 75 mg/jour, on peut envisager d'augmenter la posologie jusqu'à une dose maximale de 225 mg/jour. Les augmentations de doses peuvent s'effectuer à des intervalles de 2 semaines ou plus.

Compte tenu du risque d'effets indésirables dose-dépendants, les augmentations de dose ne doivent s'effectuer qu'après une évaluation clinique (voir rubrique 4.4). Il faut maintenir la plus faible dose efficace.

Les patients doivent recevoir un traitement d'une durée suffisante, généralement de plusieurs mois, voire plus longtemps. Ce traitement sera réévalué régulièrement pour chaque patient particulier.

Trouble panique

Il est recommandé d'utiliser une dose de 37,5 mg/jour de venlafaxine à libération prolongée, pendant 7 jours. La dose sera ensuite augmentée à 75 mg/jour. Les patients qui ne répondent pas à la dose de 75 mg/jour peuvent tirer profit d'augmentations de doses, jusqu'à une dose maximale de 225 mg/jour. Les augmentations de doses peuvent s'effectuer à des intervalles de 2 semaines ou plus.

Compte tenu du risque d'effets indésirables dose-dépendants, les augmentations de dose ne doivent s'effectuer qu'après une évaluation clinique (voir rubrique 4.4). Il convient de maintenir la plus faible dose efficace.

Les patients doivent recevoir un traitement d'une durée suffisante, qui s'étale généralement sur plusieurs mois, voire plus longtemps. Ce traitement sera réévalué régulièrement pour chaque patient particulier.

Les patients âgés

Aucun ajustement spécifique de la dose de venlafaxine n'est considéré nécessaire sur la base du seul âge du patient. Toutefois, la prudence est de mise lors du traitement des patients âgés (notamment en raison du risque d'insuffisance rénale et de modifications de la sensibilité et de l'affinité vis-à-vis des neurotransmetteurs, observées avec le vieillissement). La plus faible dose efficace doit toujours être utilisée et les patients doivent faire l'objet d'un suivi étroit lorsqu'une augmentation de dose s'avère nécessaire.

Population pédiatrique

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

Les études cliniques contrôlées menées chez les enfants et les adolescents atteints d'un trouble dépressif majeur n'ont pas prouvé l'efficacité de la venlafaxine et n'étaient donc pas son utilisation chez ces patients (voir rubriques 4.4 et 4.8).

L'efficacité et la sécurité de la venlafaxine pour d'autres indications n'ont pas été établies chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans.

Les patients présentant une insuffisance hépatique

Chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée, il faut généralement envisager de réduire la dose de 50 %. Néanmoins, compte tenu des variations interindividuelles en termes de clairance, une posologie individualisée pourrait s'avérer souhaitable.

On dispose de données limitées chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère. La prudence est de mise et il faut envisager de réduire la dose de plus de 50 %. Il convient de comparer le bénéfice potentiel et le risque lié au traitement chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère.

Les patients présentant une insuffisance rénale

Bien qu'aucune modification de posologie ne soit nécessaire chez les patients ayant un débit de filtration glomérulaire (GFR) compris entre 30 et 70 ml/minute, la prudence s'impose. Chez les patients nécessitant une hémodialyse et chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (GFR < 30 ml/min), la dose doit être réduite de 50 %. Compte tenu des variations présentées entre ces patients en termes de clairance, une posologie individualisée pourrait s'avérer souhaitable.

Symptômes de sevrage observés lors de l'arrêt de la venlafaxine

Il convient d'éviter tout arrêt brutal du traitement. Lors de l'arrêt du traitement par venlafaxine, la dose doit être progressivement réduite sur une période d'une à deux semaines au moins, afin de réduire le risque 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 intolérables apparaissent suite à une réduction de la dose ou à l'arrêt du traitement, on peut envisager de reprendre le traitement à la dose prescrite antérieurement. Le médecin peut ensuite continuer à réduire la dose, mais de manière plus progressive.

Mode d'administration

Voie orale.

Il est recommandé de prendre les gélules de venlafaxine à libération prolongée avec de la nourriture, à peu près à la même heure chaque jour. Les gélules doivent être avalées entières avec un liquide, et il ne faut ni les diviser, ni les écraser, ni les mâcher, ni les dissoudre.

Les patients traités par les comprimés de venlafaxine à libération immédiate peuvent passer aux gélules à libération prolongée à la posologie équivalente la plus proche. Par exemple, les comprimés de venlafaxine à libération immédiate 37,5 mg deux fois par jour peuvent être remplacés par les gélules de venlafaxine à libération prolongée 75 mg une fois par jour. Une adaptation individuelle de la dose peut toutefois s'imposer.

Les gélules de venlafaxine à libération prolongée contiennent des sphéroïdes, qui libèrent lentement la substance active dans le système digestif. La portion insoluble de ces sphéroïdes est éliminée et peut être observée dans les fèces.

4.3 Contre-indications

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

Un traitement concomitant par un inhibiteur irréversible de la monoamine-oxydase (IMAO) est contre-indiqué en raison du risque de syndrome sérotoninergique, caractérisé par des symptômes tels qu'agitation, tremblements et hyperthermie.

Après l'arrêt d'un traitement par IMAO irréversible, il faut attendre au moins 14 jours avant d'instaurer la venlafaxine.

D'autre part, il faut prévoir un intervalle d'au moins 7 jours entre l'arrêt de la venlafaxine et l'instauration d'un traitement par 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 dépresseurs sur le SNC, il doit être recommandé aux patients d'éviter la consommation d'alcool (rubrique 4.5). Le surdosage en venlafaxine a été essentiellement rapporté en association avec la prise d'alcool et/ou d'autres médicaments, notamment pour les cas connaissant une issue fatale (rubrique 4.9).

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

Suicide/pensées suicidaires ou aggravation clinique

La dépression est associée à un risque accru de pensées suicidaires, d'automutilation et de suicide (événements suicidaires). Ce risque persiste jusqu'à l'obtention d'une rémission significative. Comme il est possible qu'aucune amélioration ne survienne au cours des premières semaines du traitement, voire plus, les patients doivent faire l'objet d'une surveillance étroite jusqu'à l'obtention d'une telle amélioration. Selon l'expérience clinique générale, le risque de suicide peut augmenter au cours des stades précoces de guérison.

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

On sait que les patients présentant des antécédents d'événements suicidaires et ceux présentant un degré significatif d'idées suicidaires avant le début du traitement sont exposés à un risque plus élevé de pensées suicidaires ou de tentatives de suicide et doivent donc faire l'objet d'une surveillance étroite pendant le traitement. Une méta-analyse d'essais cliniques contrôlés par placebo, évaluant l'utilisation d'antidépresseurs chez des patients adultes atteints de troubles psychiatriques, a montré un risque accru de comportement suicidaire avec les antidépresseurs par rapport au placebo chez des patients de moins de 25 ans.

Le traitement médicamenteux doit être associé à une surveillance étroite des patients, en particulier chez les patients à haut risque ainsi qu'en début de traitement et après des modifications de doses. Les patients (et les personnes s'occupant des patients) doivent être informés de la nécessité de contrôler l'apparition éventuelle de toute dégradation clinique, de comportement ou d'idées suicidaires ou de modifications inhabituelles du comportement, et de la nécessité de consulter un médecin immédiatement si ces symptômes apparaissent.

Population pédiatrique

La venlafaxine ne doit pas être utilisée pour traiter des enfants et des 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 études cliniques chez les enfants et adolescents traités par antidépresseurs par rapport à ceux traités par placebo. Néanmoins, si la décision de traiter est prise – en cas de nécessité clinique – le patient devra faire l'objet d'une surveillance attentive pour détecter l'apparition de symptômes suicidaires. Il n'existe par ailleurs pas de données de sécurité à long terme concernant la croissance, la maturation et le développement cognitif et comportemental des enfants et adolescents.

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*], 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 (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 comprendre des modifications de l'état mental (p. ex. agitation, hallucinations, coma), une instabilité du système nerveux autonome (tachycardie, tension artérielle irrégulière, hyperthermie), des anomalies neuromusculaires (p. ex. hyperréflexie,

incoordination) et/ou des symptômes gastro-intestinaux (p. ex. nausées, vomissements, diarrhée). Dans sa forme la plus sévère, le syndrome sérotoninergique peut ressembler au syndrome malin des neuroleptiques (SMN), incluant une hyperthermie, une raideur musculaire, une instabilité du système nerveux autonome avec une éventuelle fluctuation rapide des signes vitaux et des modifications de l'état mental.

Si un traitement concomitant par venlafaxine et d'autres agents susceptibles d'altérer les systèmes de neurotransmetteurs sérotoninergiques et/ou dopaminergiques se justifie sur le plan clinique, une observation attentive du patient est conseillée, surtout lors de l'instauration du traitement et lors des augmentations de dose.

L'utilisation concomitante de venlafaxine et de précurseurs de la sérotonine (tels que les compléments à base de tryptophane) est déconseillée.

Glaucome à angle fermé

Une mydriase peut survenir en association avec la venlafaxine. Les patients qui présentent une élévation de la pression intraoculaire ou qui sont exposés à un risque de glaucome à angle fermé doivent donc être étroitement surveillés.

Tension artérielle

Des élévations de la tension artérielle liées à la dose ont été fréquemment signalées sous la venlafaxine. Certains cas signalés après la mise sur le marché concernaient une élévation importante de la tension artérielle nécessitant un traitement immédiat. 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 tension artérielle doit être mesurée périodiquement après l'instauration du traitement et après les augmentations de dose. La prudence est de mise chez les patients dont les affections sous-jacentes peuvent être aggravées par une élévation de la tension artérielle, p. ex. l'insuffisance cardiaque.

Fréquence cardiaque

Une accélération de la fréquence cardiaque peut se produire, en particulier aux doses élevées. Il convient d'être prudent chez les patients dont une affection sous-jacente serait susceptible de s'aggraver du fait d'une telle accélération.

Affection cardiaque et risque d'arythmies

La venlafaxine n'a pas été étudiée chez des patients ayant des antécédents récents d'infarctus du myocarde ou de cardiopathie instable. Elle doit donc être administrée avec prudence à ces patients.

Des cas d'allongement de l'intervalle QTc, de torsades de pointes, de tachycardies ventriculaires et d'arythmies cardiaques fatales ont été signalés avec des traitements par venlafaxine après la mise sur le marché, en particulier lors de surdosages ou chez des patients ayant d'autres facteurs de risque d'allongement de l'intervalle QTc/de torsades de pointes. Il convient d'évaluer le rapport bénéfice/risque avant de prescrire la venlafaxine à des patients exposés à un risque élevé d'arythmie cardiaque sévère ou d'allongement de l'intervalle QTc (voir rubrique 5.1).

Convulsions

Des convulsions peuvent se produire lors de traitements par la venlafaxine. Comme avec les autres antidépresseurs, la venlafaxine sera instaurée avec prudence chez les patients ayant des antécédents de convulsions, et ces patients devront être étroitement surveillés. En cas de survenue de convulsions, le traitement doit être interrompu.

Hyponatrémie

Une hyponatrémie et/ou un SIADH (syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique) peuvent survenir sous venlafaxine. Le plus souvent, ces cas concernaient des patients qui souffraient d'une déplétion volémique ou de patients déshydratés. Les patients âgés, les patients prenant des

diurétiques ou les patients qui souffrent d'une déplétion volémique d'une autre origine peuvent être exposés à un risque accru de présenter ce type d'événement.

Saignements anormaux

Les médicaments qui inhibent la recapture de la sérotonine peuvent réduire la fonction plaquettaire. Les événements hémorragiques associés à l'utilisation d'ISRS et d'ISRN allaient des ecchymoses, hématomes, épistaxis et pétéchies jusqu'aux hémorragies gastro-intestinales et mettant en danger le pronostic vital. Le risque d'hémorragie peut être accru chez les patients sous venlafaxine. Comme les autres inhibiteurs de la recapture de la sérotonine, la venlafaxine doit être utilisée avec prudence chez les patients prédisposés aux saignements, y compris les patients sous anticoagulants et inhibiteurs plaquettaires. Les ISRS et IRSNA peuvent augmenter le risque d'hémorragie du post-partum (voir rubriques 4.6, 4.8).

Cholestérolémie

Dans le cadre d'essais cliniques contrôlés par placebo évaluant une durée de traitement d'au moins 3 mois, une élévation cliniquement significative des taux sériques de cholestérol a été constatée chez 5,3 % des patients traités par venlafaxine, contre 0,0 % des patients traités par placebo. Il faut donc envisager de mesurer le cholestérol sérique en cas de traitement prolongé.

Administration concomitante d'agents amaigrissants

La sécurité et l'efficacité du traitement par venlafaxine en association avec des agents amaigrissants, y compris la phentermine, n'ont pas été établies. La coadministration de la venlafaxine et d'agents amaigrissants n'est pas recommandée. La venlafaxine n'est pas indiquée pour la perte de poids, ni en monothérapie ni en association avec d'autres médicaments.

Manie/Hypomanie

Une manie/hypomanie peut survenir chez une faible proportion de patients présentant un trouble de l'humeur s'ils reçoivent des antidépresseurs, y compris la venlafaxine.

Comme les autres antidépresseurs, la venlafaxine doit être utilisée avec prudence chez les patients ayant des antécédents de trouble bipolaire.

Agressivité

Un comportement agressif peut survenir chez certains patients ayant reçu des antidépresseurs, y compris la venlafaxine. Ce comportement a été rapporté lors de l'instauration du traitement, lors de modifications posologiques et lors de l'arrêt du traitement.

Comme les autres antidépresseurs, la venlafaxine doit être utilisée avec prudence chez les patients ayant des antécédents d'agressivité.

Dysfonction sexuelle

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

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/pensées suicidaires ou aggravation clinique, et Agressivité). Les symptômes de sevrage sont fréquents à l'arrêt du traitement, en particulier si l'arrêt est soudain (voir rubrique 4.8). Dans les essais cliniques, les événements indésirables observés à l'arrêt du traitement (lors de la réduction de la dose et après celle-

ci) ont affecté environ 31 % des patients traités par la venlafaxine et 17 % des patients traités par placebo.

Le risque de symptômes de sevrage peut dépendre de plusieurs facteurs, y compris la durée et la dose du traitement ainsi que la vitesse de réduction de dose. Les réactions les plus fréquemment rapportées incluent les symptômes suivants : étourdissements, troubles sensoriels (notamment paresthésie), troubles du sommeil (y compris insomnie et rêves intenses), agitation ou anxiété, nausées et/ou vomissements, tremblements, céphalées, troubles visuels et hypertension. Généralement, ces symptômes sont d'intensité légère à modérée, mais chez certains patients, ils peuvent être d'intensité sévère. Ils apparaissent généralement dans les premiers jours qui suivent l'arrêt du traitement, mais dans de très rares cas, ces symptômes ont été rapportés chez des patients qui avaient oublié de prendre une dose. Ces symptômes sont généralement spontanément résolutifs et disparaissent la plupart du temps en 2 semaines, quoique chez certains sujets, ils peuvent persister plus longtemps (2-3 mois ou plus). En cas d'arrêt du traitement, il est dès lors conseillé de réduire progressivement l'administration de venlafaxine sur une période de plusieurs semaines ou mois, en fonction des besoins du patient (voir rubrique 4.2). Chez certains patients, l'arrêt du traitement peut prendre des mois, voire plus longtemps.

Akathisie/agitation psychomotrice

L'utilisation de la venlafaxine a été associée au développement d'une akathisie, caractérisée par une agitation désagréable ou pénible pour le sujet et par la nécessité de se déplacer, souvent associée à une incapacité de rester tranquillement assis ou debout. Ce trouble est le plus fréquent au cours des premières semaines de traitement. Chez les patients qui développent ces symptômes, augmenter la dose peut avoir un effet néfaste.

Sécheresse buccale

Une sécheresse buccale a été signalée chez 10 % des patients traités par venlafaxine. Ce symptôme peut augmenter le risque de caries ; dès lors, les patients doivent être avertis de l'importance à accorder à l'hygiène dentaire.

Diabète

Chez les patients diabétiques, le traitement par un ISRS ou par la venlafaxine peut altérer le contrôle glycémique. Il peut s'avérer nécessaire d'ajuster la posologie de l'insuline et/ou de l'antidiabétique oral.

Interactions entre le médicament et les tests biologiques

Des faux-positifs ont été signalés aux tests de dépistage radio-immunologique de phéncyclidine (PCP) et d'amphétamines dans l'urine de patients prenant de la venlafaxine. Du fait du manque de spécificité des tests de dépistage, des faux-positifs peuvent être attendus pendant plusieurs jours après l'arrêt du traitement par venlafaxine. Des tests de confirmation, comme une chromatographie en phase gazeuse/spectrométrie de masse, feront la différence entre venlafaxine et PCP ou amphétamines.

Sodium

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 de la monoamine-oxydase (IMAO)

IMAO irréversibles et non sélectifs

La venlafaxine ne doit pas être utilisée en association avec des IMAO irréversibles et non sélectifs. Après l'arrêt d'un traitement par IMAO irréversible et non sélectif, il faut attendre au moins 14 jours avant d'instaurer la venlafaxine. D'autre part, il faut prévoir un intervalle de 7 jours minimum entre

l'arrêt de la venlafaxine et l'instauration d'un traitement par IMAO irréversible et non sélectif (voir rubriques 4.3 et 4.4).

IMAO réversible et sélectif (moclobémide)

Compte tenu du risque de syndrome sérotoninergique, l'association de la venlafaxine et d'un IMAO sélectif et réversible, tel le moclobémide, n'est pas recommandée. Après un traitement par un IMAO réversible, la période de sevrage avant le début d'un traitement par venlafaxine peut être inférieure à 14 jours. D'autre part, il est recommandé de prévoir un intervalle d'au moins 7 jours entre l'arrêt de la venlafaxine et l'instauration d'un traitement par IMAO réversible (voir rubrique 4.4).

IMAO réversible et non sélectif (linézolide)

L'antibiotique linézolide est un IMAO faible réversible et non sélectif qui 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 vasomotrices, des étourdissements et une hyperthermie évoquant un syndrome malin des neuroleptiques, des crises convulsives et un décès.

Syndrome sérotoninergique

Comme avec d'autres agents sérotoninergiques, un syndrome sérotoninergique (susceptible de menacer le pronostic vital) peut survenir sous traitement par venlafaxine, en particulier en cas d'utilisation concomitante d'autres agents susceptibles d'influencer le système de neurotransmetteurs sérotoninergiques (notamment les triptans, les ISRS, les IRSN, les amphétamines, le lithium, la sibutramine, le millepertuis (*Hypericum perforatum*), le fentanyl et ses analogues, le tramadol, le dextrométhorphan, le tapentadol, la péthidine, la méthadone et la pentazocine), de médicaments altérant le métabolisme sérotoninergique (tels que les IMAO, p. ex. le bleu de méthylène) ou de 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 (triptan) est cliniquement justifiée, une surveillance attentive du patient est conseillée, en particulier 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. Par conséquent, la prudence est recommandée lorsque la venlafaxine est prise en association à d'autres substances agissant sur le SNC.

Éthanol

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

Médicaments qui allongent l'intervalle QT

Le risque d'allongement de l'intervalle QTc et/ou d'arythmies ventriculaires (p. ex. torsades de pointes) est augmenté en cas d'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 de médicaments concernés incluent :

- les antiarythmiques de classe Ia et III (p. ex. quinidine, amiodarone, sotalol, dofétilide)
- certains antipsychotiques (p. ex. thioridazine)
- certains macrolides (p. ex. érythromycine)
- certains antihistaminiques
- certains antibiotiques de la famille des quinolones (p. ex. moxifloxacine)

La liste qui précède n'est pas exhaustive et les autres médicaments individuels connus pour induire un allongement significatif de l'intervalle QT doivent être évités.

Effets d'autres médicaments sur la venlafaxine :

Kétoconazole (inhibiteur du CYP3A4)

Une étude pharmacocinétique menée avec le kétoconazole chez des métaboliseurs rapides (MR) et lents (ML) du CYP2D6 a mis en évidence une augmentation de l'ASC 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, télichromycine) 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 consiste en une association d'un inhibiteur du CYP3A4 et de venlafaxine.

Effet de la venlafaxine sur d'autres médicaments :

Lithium

Un syndrome sérotoninergique peut survenir en cas d'utilisation concomitante de venlafaxine et de lithium (voir syndrome sérotoninergique).

Diazépam

La venlafaxine n'a aucun effet sur la pharmacocinétique et la pharmacodynamique du diazépam, ni sur son métabolite actif, le déméthyl-diazépam. Le diazépam ne semble pas influencer la pharmacocinétique de la venlafaxine ni de la O-déméthylvenlafaxine. On ignore s'il existe une quelconque interaction pharmacocinétique et/ou pharmacodynamique avec d'autres benzodiazépines.

Imipramine

La venlafaxine n'a pas modifié la pharmacocinétique de l'imipramine ni de la 2-OH-imipramine. Lors de l'administration de 75 à 150 mg par jour de venlafaxine, on a observé une augmentation dose-dépendante d'un facteur 2,5 à 4,5 de l'ASC de la 2-OH-désipramine.

L'imipramine n'a pas modifié la pharmacocinétique de la venlafaxine ni 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 conduite avec l'halopéridol a montré une réduction de 42 % de la clairance orale 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 augmenté de 50 % l'ASC de la rispéridone, mais n'a pas modifié de façon significative 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 d'environ 30-40 % des concentrations plasmatiques de métoprolol, sans modification des concentrations plasmatiques de son métabolite actif, l'alpha-hydroxymétoprolol. On ignore la signification clinique de cette observation chez les patients hypertendus. Le métoprolol n'a pas modifié le profil pharmacocinétique de la venlafaxine ni de son métabolite actif, la O-déméthylvenlafaxine. L'administration concomitante de venlafaxine et de métoprolol doit se faire avec prudence.

Indinavir

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

Médicaments métabolisés par les isoenzymes du cytochrome P450

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

Contraceptifs oraux

Depuis la commercialisation, des grossesses non désirées ont été rapportées chez des sujets prenant des contraceptifs oraux en même temps que de la venlafaxine. Il n'existe pas de preuve formelle que ces grossesses résultent d'une interaction avec la venlafaxine. Aucune étude d'interaction n'a été réalisée avec des contraceptifs hormonaux.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

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

Des études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Le risque potentiel en clinique n'est pas connu. La venlafaxine ne doit être administrée à 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 celle-ci. 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.

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 et succion ou sommeil difficiles. Ces symptômes peuvent être dus soit à des effets sérotoninergiques, soit à des

symptômes d'exposition. Dans la plupart des cas, ces complications apparaissent immédiatement après l'accouchement ou dans les 24 heures qui suivent celui-ci.

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

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

Allaitement

La venlafaxine et son métabolite actif, la O-déméthylvenlafaxine, sont excrétés dans le lait maternel. Après la mise sur le marché, il y a eu des notifications de cas d'enfants allaités présentant des pleurs, une irritabilité et des troubles du sommeil. Des symptômes concordant avec l'arrêt de la venlafaxine ont également été signalés après l'arrêt de l'allaitement. Il est donc impossible d'exclure tout risque pour l'enfant allaité. Par conséquent, une décision doit être prise soit de poursuivre/d'interrompre l'allaitement soit de poursuivre/d'interrompre le traitement par venlafaxine en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement par venlafaxine pour la femme.

Fertilité

Une diminution de la fertilité a été observée lors d'une étude portant sur des rats mâles et femelles exposés à la O-déméthylvenlafaxine. L'importance de cette découverte pour l'homme reste indéterminée (voir rubrique 5.3).

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

Tous les médicaments psychoactifs peuvent altérer le jugement, la pensée 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 réactions indésirables signalées comme très fréquentes ($> 1/10$) au cours des études cliniques ont été les nausées, la sécheresse buccale, les céphalées et la transpiration (incluant les sueurs nocturnes).

Tableau des effets indésirables

Les effets indésirables énumérés ci-dessous sont classés 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 ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), Peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$), Rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$), Très rare ($< 1/10\ 000$), Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Classe de systèmes d'organes	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare	Fréquence indéterminée
Affections hématologiques et du système lymphatique				Agranulocytose*, anémie aplasique*, neutropénie*, pancytopénie*	Thrombocytopénie*	
Affections du système immunitaire				Réaction anaphylactique*		
Affections endocriniennes				Sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique*	Augmentation de la prolactine sanguine*	
Troubles du métabolisme et de la nutrition		Diminution de l'appétit		Hyponatrémie*		
Affections psychiatriques	Insomnie	État de confusion*, dépersonnalisation*, anorgasmie, diminution de la libido, nervosité, rêves anormaux, agitation*	Manie, hallucinations, déréalisation, troubles de l'orgasme, apathie, hypomanie, bruxisme*	Délire*		Idées et comportements suicidaires ^a , agressivité ^b
Affections du système nerveux	Sensations vertigineuses, céphalées* ^c , sédation	Akathisie*, dysgueusie, paresthésie, tremblements	Syncope, myoclonies, troubles de la coordination* et de l'équilibre*, dyskinésie*	Convulsions, syndrome malin des neuroleptiques (SMN)*, syndrome sérotoninergique*, dystonie*	Dyskinésie tardive*	
Affections oculaires		Troubles de l'accommodation, y compris vision floue, mydriase, troubles visuels		Glaucome à angle fermé*		
Affections de l'oreille et du labyrinthe		Acouphène*				Vertiges

Classe de systèmes d'organes	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare	Fréquence indéterminée
Affections cardiaques		Palpitations*, tachycardie		Fibrillation ventriculaire, tachycardie ventriculaire*, torsades de pointes*, allongement de l'intervalle QT à l'électrocardiogramme*		Cardiomyopathie de stress (cardiomyopathie Takotsubo) *
Affections vasculaires		Hypertension, bouffées de chaleur	Hypotension orthostatique, hypotension*			
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		Dyspnée*, bâillements		Pneumopathie interstitielle*, éosinophilie pulmonaire*		
Affections gastro-intestinales	Nausées, sécheresse buccale, constipation	Vomissements, diarrhées*	Hémorragie gastro-intestinale*	Pancréatite*		
Affections hépatobiliaires			Anomalie des tests fonctionnels hépatiques*	Hépatite*		
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Hyperhidrose* (y compris sudation nocturne)*	Éruption cutanée, prurit*	Angio-œdème*, réaction de photosensibilisation*, ecchymoses, alopecie*, urticaire*	Syndrome de Stevens-Johnson*, érythème polymorphe*, nécrolyse épidermique toxique*		
Affections musculo-squelettiques et systémiques		Hypertonie		Rhabdomyolyse*		
Affections du rein et des voies urinaires		Retard mictionnel, rétention urinaire, pollakiurie*	Incontinence urinaire*			

Classe de systèmes d'organes	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare	Fréquence indéterminée
Affections des organes de reproduction et du sein		Ménorragies*, métorragies*, troubles de l'éjaculation, dysfonction érectile				Hémorragie du post-partum
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		Asthénie, fatigue, frissons*			Saignement des muqueuses*	
Investigations		Élévation du cholestérol sanguin, prise de poids, perte de poids			Allongement du temps de saignement*	

* Effet indésirable identifié dans les études de pharmacovigilance.

^a Des cas d'idées et de comportements suicidaires ont été rapportés durant des traitements à base de venlafaxine ou peu après l'arrêt de tels traitements (voir rubrique 4.4).

^b Voir rubrique 4.4.

^c Dans les études cliniques poolées, l'incidence des céphalées dans le groupe venlafaxine et dans le groupe placebo était similaire.

Arrêt du traitement

L'arrêt de la venlafaxine (en particulier s'il est soudain) entraîne généralement l'apparition de symptômes de sevrage. Les réactions les plus fréquemment rapportées incluent les symptômes suivants: étourdissements, troubles sensoriels (y compris paresthésie), troubles du sommeil (y compris insomnie et rêves intenses), agitation ou anxiété, nausées et/ou vomissements, tremblements, vertiges, céphalées, syndrome grippal, troubles visuels et hypertension. Ces symptômes sont généralement d'intensité légère à modérée et disparaissent spontanément; chez certains patients cependant, ils peuvent être d'intensité sévère et/ou de durée prolongée. Dès lors, lorsque le traitement par venlafaxine n'est plus nécessaire, il convient d'arrêter progressivement le traitement en diminuant la dose. 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 cliniques contrôlées par placebo) chez les enfants et les adolescents (âgés de 6 à 17 ans) s'est avéré similaire à celui observé chez les adultes. Comme chez les adultes, on a observé une perte d'appétit, une perte de poids, une augmentation de la pression artérielle et une augmentation du cholestérol sérique (voir rubrique 4.4).

Une 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'automutilation 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:

4.9 Surdosage

Symptômes

L'expérience acquise depuis la mise sur le marché montre que 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 du niveau de conscience (allant d'une somnolence à un coma), une mydriase, des convulsions et vomissements. Les autres événements rapportés incluent des modifications électrocardiographiques (p. ex. allongement de l'intervalle QT, bloc de branche, allongement de l'intervalle QRS [voir rubrique 5.1]), une tachycardie ventriculaire, une bradycardie, une hypotension, des vertiges, et un 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 de décès par rapport au risque observé avec les antidépresseurs de type ISRS, mais inférieur au risque 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

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 soutien et un traitement symptomatique sont recommandés; la fréquence cardiaque et les signes vitaux doivent être surveillés. 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'hémoperfusion et l'exsanguino-transfusion sont peu susceptibles de présenter un intérêt. Il n'existe pas d'antidote spécifique connu de la venlafaxine.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Autres antidépresseurs, autres antidépresseurs, Code ATC : N06AX16

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 inhibe également faiblement la recapture de la dopamine.

Effets pharmacodynamiques

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 ne montre pratiquement 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 observés avec d'autres antidépresseurs, tels que les effets anticholinergiques, sédatifs et cardiovasculaires.

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

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

Efficacité et sécurité cliniques

Épisodes dépressifs majeurs:

L'efficacité de la venlafaxine à libération immédiate dans le traitement des épisodes dépressifs majeurs a été démontrée dans cinq études randomisées à court terme, d'une durée de 4 à 6 semaines, contrôlées par placebo et en double aveugle, 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 par 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, 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 démontrée sur une période de 12 mois dans une étude en double aveugle, contrôlée par placebo, chez des patients adultes ambulatoires présentant des épisodes dépressifs majeurs récidivants 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 de venlafaxine à libération prolongée dans le traitement du trouble d'anxiété généralisée a été établie dans deux études de 8 semaines, contrôlées par placebo et à dose fixe (75 à 225 mg/jour), dans une étude de 6 mois contrôlée par placebo et à dose fixe (75 à 225 mg/jour), et dans une étude de 6 mois contrôlée par placebo et à dose variable (37,5, 75 et 150 mg/jour), menée chez des patients adultes ambulatoires.

Bien que certaines données indiquent que la dose de 37,5 mg/jour était plus efficace que le placebo, l'efficacité de cette dose ne s'est pas avérée aussi systématique que celle des doses plus élevées.

Trouble d'anxiété sociale

L'efficacité des gélules de venlafaxine à libération prolongée dans le traitement du trouble d'anxiété sociale a été établie dans quatre études en double aveugle et en groupes parallèles, d'une durée de 12 semaines, multicentriques, contrôlées par placebo, à dose variable, ainsi que dans une étude en double aveugle et en groupes parallèles, d'une durée de 6 mois, contrôlée par placebo, à dose fixe/variable, conduites chez des adultes ambulatoires. Les patients avaient reçu des doses allant de 75 à 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 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 de venlafaxine à libération prolongée dans le traitement du trouble panique a été établie dans deux études en double aveugle, d'une durée de 12 semaines, multicentriques, contrôlées par placebo et menées chez des adultes ambulatoires atteints de trouble panique, avec ou sans agoraphobie. La dose initiale dans les études sur le trouble panique était de 37,5 mg/jour pendant 7 jours. Les patients ont ensuite reçu 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 aveugle, contrôlée par placebo, en groupes parallèles, évaluant la sécurité, l'efficacité et la prévention des récurrences chez des adultes ambulatoires ayant répondu au traitement en ouvert. Les patients ont continué à recevoir la même dose de venlafaxine à libération prolongée que celle administrée à la fin de la phase ouverte (75, 150 ou 225 mg).

Electrophysiologie cardiaque

Dans une étude approfondie dédiée au QTc chez des sujets sains, la venlafaxine n'a pas prolongé l'intervalle QT dans une mesure cliniquement pertinente à une dose 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 Odéméthylvenlafaxine (ODV). Les demi-vies plasmatiques moyennes \pm écart type de la venlafaxine et de l'ODV sont respectivement de 5 ± 2 heures et de 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.

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 la venlafaxine à libération immédiate, les concentrations plasmatiques maximales de venlafaxine et d'O-déméthylvenlafaxine (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 assure un taux d'absorption plus lent, mais assure le même degré d'absorption que le comprimé à libération immédiate. Les aliments n'affectent pas la biodisponibilité de la venlafaxine ou de l'ODV.

Distribution

Aux concentrations thérapeutiques, la venlafaxine et l'ODV sont très faiblement liées aux protéines plasmatiques humaines (respectivement à 27 % et à 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 métabolisme hépatique important. Les études *in vitro* et *in vivo* indiquent que la venlafaxine est métabolisée par le CYP2D6 en son principal métabolite actif, l'ODV. Les études *in vitro* et *in vivo* indiquent que la venlafaxine est métabolisée par le CYP3A4 en un métabolite mineur moins actif, la N-déméthylvenlafaxine. 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 en 48 heures sous forme inchangée (5 %), sous forme d'ODV non conjuguée (29 %), sous forme d'ODV conjuguée (26 %) ou sous forme 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.

Linéarité/non-linéarité

La venlafaxine et l'ODV présentent une cinétique linéaire pour des doses comprises entre 75 mg et 450 mg/jour.

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 plus élevées chez les métaboliseurs lents du CYP2D6 que chez les métaboliseurs rapides. Étant donné que l'exposition totale (ASC) de venlafaxine et de l'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 orale de la venlafaxine et de l'ODV est réduite. Une importante variabilité interindividuelle a été observée. On dispose de données limitées chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère (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 mis en évidence aucun signe de carcinogénicité. La venlafaxine ne s'est pas avérée mutagène dans une large série 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 de venlafaxine administrée chez l'homme. La dose sans effet pour l'apparition de ces événements était de 1,3 fois la dose utilisée chez l'homme. Le risque potentiel en clinique n'est pas connu.

Une réduction de la fécondité 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. On ignore la signification de cette observation pour l'homme.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Contenu de la gélule

Hypromellose

Copolymère ammonio-méthacrylate (type B)

Laurylsulfate de sodium

Stéarate de magnésium

Enrobage

Copolymère basique de méthacrylate de butyle

Pour Venlafaxine Retard AB 37,5 mg gélules à libération prolongée uniquement

Enveloppe de la capsule

Dioxyde de titane (E171)

Gélatine

Pour Venlafaxine Retard AB 75 mg gélules à libération prolongée uniquement

Enveloppe de la capsule

Dioxyde de titane (E171)

Oxyde de fer rouge (E172)

Gélatine

Pour Venlafaxine Retard AB 150 mg gélules à libération prolongée uniquement

Enveloppe de la capsule

Dioxyde de titane (E171)

Érythrosine (E127)

Carmin d'indigo (E132)

Gélatine

Encre d'impression

Gomme-laque vernissée

Oxyde de fer noir

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

3 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Boîtes de plaquettes en PVC/PE/PVDC/feuille d'aluminium de 7, 10, 14, 20, 25, 28, 30, 30x1 50, 56, 70, 90, 100, 500, 1000 gélules et en emballages multiples de 90 gélules (3 cartons de 30) ou 100 gélules (2 cartons de 50) et en flacons en HDPE de 100 ml, 400 ml, 600 ml contenant 7, 10, 14, 20, 25, 28, 30, 50, 56, 70, 90, 100 et 250 gélules.

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

Aurobindo S.A., Av. E. Demunter 5 box 8, 1090 Bruxelles
AB

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Plaquette:

Venlafaxine Retard AB 37,5 mg gélules à libération prolongée : BE319383

Venlafaxine Retard AB 75 mg gélules à libération prolongée : BE319392

Venlafaxine Retard AB 150 mg gélules à libération prolongée : BE319401

Flacon en HDPE :

Venlafaxine Retard AB 37,5 mg gélules à libération prolongée : BE386111

Venlafaxine Retard AB 75 mg gélules à libération prolongée : BE386127

Venlafaxine Retard AB 150 mg gélules à libération prolongée : BE386136

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

Date de première autorisation : 30/06/2008

Date de dernier renouvellement : 04/03/2015

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

/202 - /202