ANSM - Mis à jour le : 30/10/2025

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

VENLAFAXINE TEVA SANTE L.P. 75 mg, gélule à libération prolongée

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Venlafaxine..... 75 mg

Equivalant à 84,85 mg de chlorhydrate de venlafaxine.

Pour une gélule à libération prolongée.

Excipient à effet notoire

Chaque gélule à libération prolongée de VENLAFAXINE TEVA SANTE L.P. 75 mg contient 60 mg de saccharose.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gélule à libération prolongée.

Gélules de gélatine dure de taille 1, avec un corps et une coiffe opaque rose clair, contenant 174,76 mg de granulés à libération prolongée blancs à presque blancs.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Traitement des épisodes dépressifs majeurs.

Pour la prévention des récidives d'épisodes dépressifs majeurs.

Traitement du trouble d'anxiété généralisée.

Traitement du trouble d'anxiété sociale (phobie sociale).

Traitement du trouble panique, accompagné ou non d'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 par jour en une prise. 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 palier 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 récidives d'épisodes dépressifs majeurs (EDM). Dans la plupart des cas, la posologie recommandée dans la prévention des récidives d'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 sociale (phobie 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 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.

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 (ex : en raison du risque d'insuffisance rénale, de l'éventualité de modifications liées à l'âge de la sensibilité et de l'affinité des neurotransmetteurs). La posologie minimale efficace devra toujours être utilisée et les patients devront être attentivement surveillés lors de toute augmentation de posologie.

Population pédiatrique

L'utilisation de la venlafaxine n'est pas recommandée chez 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 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 parait 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 débit de filtration glomérulaire (DFG) entre 30 et 70 ml/minute, la prudence est conseillée. Chez les patients hémodialysés et chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (DFG 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). Cependant, le délai nécessaire à la diminution progressive ainsi que la quantité de dose réduite peuvent dépendre de la dose, de la durée du traitement et des caractéristiques individuelles du patient. Chez certains patients, l’arrêt du traitement peut devoir s’effectuer très progressivement sur des périodes de plusieurs mois ou plus. 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 avec un peu de liquide, et ne doivent être ni coupées, ni écrasées, ni croquées ni 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 de venlafaxine à libération prolongée contiennent des sphéroïdes qui libèrent lentement la substance active 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 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/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 débuter 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 de VENLAFAXINE TEVA SANTE L.P. 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 études cliniques chez les enfants et adolescents traités par antidépresseurs par rapport à ceux traités par placebo. Si, en cas de nécessité clinique, la décision de traiter est néanmoins prise, le patient devra faire l'objet d'une surveillance attentive pour détecter l'apparition de symptômes suicidaires. De plus, on ne dispose d'aucune donnée de 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 pouvant engager le pronostic vital peut survenir sous traitement par 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 amphétamines, le lithium, la sibutramine, le millepertuis [*Hypericum perforatum*], la buprénorphine, le fentanyl et ses analogues, le tramadol, le dextrométhorphane, le tapentadol, la péthidine, la méthadone et la pentazocine), avec les médicaments altérant le métabolisme sérotoninergique tels que les IMAO, par ex., le bleu de méthylène, avec les précurseurs de la sérotonine (comme les suppléments contenant du tryptophane) ou avec les antipsychotiques ou d'autres antagonistes de la dopamine (voir rubriques 4.3 et 4.5).

Les symptômes du syndrome sérotoninergique peuvent comporter des altérations de l'état mental (ex : agitation, hallucinations, coma), des manifestations dysautonomiques (ex : tachycardie, pression artérielle labile, hyperthermie), des atteintes neuromusculaires (ex : hyperréflexie, incoordination) et/ou des symptômes gastro-intestinaux (ex : nausées, vomissements, diarrhée). Dans sa forme la plus sévère, le syndrome sérotoninergique peut ressembler à un Syndrome Malin des Neuroleptiques (SMN), qui comporte une hyperthermie, une rigidité musculaire, une instabilité neurovégétative 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 le système de neurotransmetteurs sérotoninergiques et/ou dopaminergiques 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. 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 débuter 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 torsade de pointe (TdP), de tachycardie ventriculaire et d’arythmie cardiaque fatale ont été rapportés avec la venlafaxine, en particulier lors de surdosage ou chez les patients présentant d’autres facteurs de risque d’allongement de l’intervalle QTc/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 grave ou d’allongement de l’intervalle QTc (voir rubrique 5.1).

Convulsions

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

Hyponatrémie

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

Saignements anormaux

Les médicaments inhibant la recapture de la sérotonine peuvent altérer l'agrégation plaquettaire. Les évènements hémorragiques liés à l’utilisation des ISRS et des IRSN peuvent varier d’ecchymoses, hématomes, épistaxis et pétéchies à des hémorragies gastro-intestinales engageant le pronostic vital. Les ISRS et IRSN 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 études contrôlées 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 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

La survenue d’effets à l’arrêt d’un traitement par antidépresseur est bien connue, et ces effets peuvent parfois être prolongés et sévères. Des cas de suicide, d’idées suicidaires et d’agressivité ont été observés chez des patients à l’occasion de modifications posologiques de venlafaxine, y compris à l’arrêt du traitement. Les patients doivent donc être étroitement surveillés lorsque la dose est réduite ou à l’arrêt du traitement (voir ci-dessus 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 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 effets les plus fréquemment rapportés 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 plusieurs mois ou plus.

Dysfonction sexuelle

Les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la 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 la 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 contrôle de la glycémie peut être déséquilibré lors d'un traitement par un ISRS ou par la venlafaxine. Une adaptation des doses d'insuline et/ou d'hypoglycémiants par voie orale peut s'avérer nécessaire.

Interactions médicamenteuses testées en laboratoire

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

Les tests de conformité tels que la chromatographie en phase gazeuse et la spectrométrie de masse sépareront la venlafaxine de la PCP et de l'amphétamine.

Excipients

Saccharose

Les patients présentant une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou un déficit en sucrase/isomaltase (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.

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 irréversible (voir rubrique 4.4).

IMAO non sélectif, réversible (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 effets indésirables graves ont été rapportés 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 effets 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 malin des neuroleptiques, des crises convulsives, et un décès.

Syndrome sérotoninergique

Comme avec d'autres agents sérotoninergiques, un syndrome sérotoninergique, pouvant engager le pronostic vital, peut survenir sous traitement par venlafaxine, en particulier en cas d'utilisation concomitante avec d'autres substances susceptibles d'affecter le système de neurotransmetteurs sérotoninergiques (notamment les triptans, les ISRS, les IRSN, les amphétamines, le lithium, la sibutramine, le millepertuis [*Hypericum perforatum*]), la buprénorphine, le fentanyl et ses analogues, le tramadol, le dextrométhorphane, le tapentadol, la pethidine, la méthadone et la pentazocine), avec les médicaments altérant le métabolisme sérotoninergique (incluant les IMAO, par ex., le bleu de méthylène), avec les précurseurs de la sérotonine (comme les suppléments contenant du tryptophane) ou avec les antipsychotiques ou d'autres antagonistes de la dopamine (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.

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 dépresseurs sur le SNC, il doit être recommandé aux patients d'éviter la consommation d'alcool.

Médicaments provoquant un allongement de l'intervalle QT

Le risque d'allongement de l'intervalle QTc et/ou d'arythmie ventriculaire (par exemple TdP) est augmenté avec l'utilisation concomitante d'autres médicaments provoquant un allongement de l'intervalle QTc. L'administration concomitante de ces médicaments doit être évitée (voir rubrique 4.4).

Les classes correspondantes incluent :

- les médicaments antiarythmiques de classe Ia et III (par exemple, la quinidine, l'amiodarone, le sotalol, le dofétilide),
- certains antipsychotiques (par exemple, le thioridazine),
- certains macrolides (par exemple, l'érythromycine),
- certains antihistaminiques,
- certains antibiotiques de la famille des quinolones (par exemple, le moxifloxacine).

La liste ci-dessus n'est pas exhaustive et d'autres médicaments connus pour allonger significativement 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 lents (ML) et rapides (MR) du CYP2D6 a mis en évidence une augmentation de l'ASC (aire sous la courbe) de la venlafaxine (de respectivement 70 % et 21 % chez les patients ML et MR du CYP2D6) et de la O-déméthylvenlafaxine (de respectivement 33 % et 23 % chez les patients ML et MR du CYP2D6) après administration de kétoconazole. L'usage concomitant d'inhibiteurs du CYP3A4 (ex : atazanavir, clarithromycine, indinavir, itraconazole, voriconazole, posaconazole, kétoconazole, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, télithromycine) 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 rubrique « Syndrome sérotoninergique »).

Diazépam

La venlafaxine n'a aucun effet sur la pharmacocinétique et la pharmacodynamie du diazépam, ni sur son métabolite actif, le déméthyldiazépam. 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 a montré une réduction de 42 % de la clairance totale, une augmentation de 70 % de l'ASC, une augmentation de 88 % de la C_{max}, mais aucune modification de la demi-vie de l'halopéridol. Ces observations doivent être prises en compte chez les patients traités par une association d'halopéridol et de venlafaxine. La signification clinique de cette interaction n'est pas connue.

Rispéridone

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

Métoprolol

L'administration concomitante de venlafaxine et de métoprolol à des volontaires sains dans une étude d'interaction pharmacocinétique de ces deux médicaments a révélé une augmentation des concentrations plasmatiques de métoprolol d'environ 30-40 %, sans modification des concentrations plasmatiques de son métabolite actif, 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

Des études *in vivo* indiquent que la venlafaxine est un inhibiteur relativement faible du cytochrome CYP2D6. La venlafaxine n’a pas inhibé le CYP3A4 (alprazolam et carbamazépine), le CYP1A2 (caféine), et le CYP2C9 (tolbutamide) ou le CYP2C19 (diazépam) dans les études *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 aucun élément précis indiquant 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.

Des données épidémiologiques ont suggéré que l'utilisation d'ISRS pendant la grossesse, particulièrement en fin de grossesse, pouvait augmenter le risque d'hypertension artérielle pulmonaire persistante du nouveau-né (HTAP). Bien qu'aucune étude n'ait étudié l'existence d'une association entre l'HTAP et le 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, tremblements, hypotonie, pleurs persistants, succion ou sommeil difficiles.

Ces signes peuvent correspondre, soit à des symptômes de sevrage, soit à des signes d'imprégnation sérotoninergique. Dans la majorité des cas, ces complications apparaissent immédiatement ou dans les 24 heures 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).

Allaitement

La venlafaxine et son métabolite actif, la O-déméthylvenlafaxine, sont excrétés dans le lait maternel. Des cas de nourrissons allaités qui présentaient un tableau associant pleurs persistants, irritabilité et troubles du sommeil ont été rapportés depuis la commercialisation. Des symptômes évoquant un syndrome de sevrage en 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 venlafaxine doit être prise, en tenant compte des bénéfices de l'allaitement pour l'enfant et de ceux du traitement par venlafaxine pour la mère.

Fertilité

Une diminution de la fertilité a été observée lors d'une étude dans laquelle des rats mâles et femelles ont été exposés à l'O-déméthylvenlafaxine. La pertinence de ces résultats pour l'Homme n'est pas connue (voir rubrique 5.3).

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

Tout médicament psychoactif peut altérer les capacités de jugement, de réflexion et les capacités motrices. 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 indésirables

Résumé du profil de sécurité

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

Liste des effets indésirables sous forme de tableau

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

Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent (? 1/10), fréquent (? 1/100, 1/10), peu fréquent (? 1/1 000, 1/100), rare (? 1/10 000, 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
Affections hématologiques et du système lymphatique				Agranulocytose*, anémie aplasique*, pancytopénie*, neutropénie*	Thrombocytopénie*
Affections du système immunitaire				Réaction anaphylactique*	
Affections endocriniennes				Sécrétion inappropriée de l'hormone antidiurétique*	Augmentation de la prolactinémie*
Troubles du métabolisme et de la nutrition		Perte d'appétit		Hyponatrémie*	
Affections psychiatriques	Insomnie	Etat confusionnel*, dépersonnalisation*, rêves anormaux, nervosité, diminution de la libido, agitation*, anorgasmie	Manie, hypomanie, hallucinations, déréalisation, troubles de l'orgasme, bruxisme*, apathie	Délire*	

Classe de systèmes d'organes	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare
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 Malin des Neuroleptiques (SMN)*, syndrome sérotoninergique*, convulsion, dystonie*	Dyskinésie tardive*
Affections oculaires		Diminution de la vision, troubles de l'accommodation incluant vision trouble, mydriase		Glaucome à angle fermé*	
Affections de l'oreille et du labyrinthe		Acouphènes*			
Affections cardiaques		Tachycardie, palpitations*		Torsade de pointes*, tachycardie ventriculaire*, fibrillation ventriculaire, allongement de l'intervalle QT à l'électro-cardiogramme*	
Affections vasculaires		Hypertension, bouffées de chaleur	Hypotension orthostatique, hypotension*		
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		Dyspnée*, bâillements		Maladie pulmonaire interstitielle*, éosinophilie pulmonaire*	
Affections gastro-intestinales	Nausées, sécheresse buccale, constipation	Diarrhée*, vomissements	Hémorragie gastro-intestinale*	Pancréatite*	
Affections hépatobiliaires			Anomalies des tests hépatiques*	Hépatite*	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Hyperhidrose* (incluant sueurs nocturnes)*	Rash, prurit*	Urticaire*, alopécie*, ecchymoses, angiœdème*, 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[a]*, dysfonctionnement érectile[b], troubles de l'éjaculation[b]			

Classe de systèmes d'organes	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		Fatigue, asthénie, frissons*			Hémorragie des muqueuses*
Investigations		Perte de poids, prise de poids, augmentation de la cholestérolémie			Allongement du temps de saignement*

* Effets indésirables identifiés 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 analyses cumulées d'études cliniques, l'incidence des céphalées était similaire dans le groupe venlafaxine et dans le groupe placebo.

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

Arrêt du traitement

L'arrêt de la venlafaxine (particulièrement lorsqu'il est brutal) conduit habituellement à des symptômes de sevrage. Les effets les plus fréquemment observés 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 marquée et des idées suicidaires ont été observées lorsque les doses ont été réduites ou à l'arrêt du traitement (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Population pédiatrique

En général, le profil d'effets indésirables de la venlafaxine (dans des études contrôlées contre placebo) chez les enfants et les adolescents (âgés de 6 à 17 ans) était similaire à celui observé chez les adultes. Comme chez les adultes, 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 effets indésirables à type d'idées suicidaires ont été observés dans les études cliniques pédiatriques. Une augmentation des cas d'hostilité et, principalement dans le trouble dépressif majeur, d'auto-agressivité, a également été rapportée.

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

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et

réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : https://signalement.social-sante.gouv.fr/.

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 vomissements. Les autres événements rapportés incluent des modifications électrocardiographiques (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 un centre antipoison ou un toxicologue, par exemple.

Des mesures générales de maintien des fonctions vitales et un traitement symptomatique sont recommandées ; 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'hémoperfusion et l'exsanguino-transfusion sont peu susceptibles de présenter un intérêt. Il n'existe pas d'antidotes spécifiques connus de la venlafaxine.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : 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 est également un inhibiteur faible de la recapture de la dopamine. La venlafaxine et son métabolite actif réduisent la sensibilité ß-adrénergique après

administration aigüe (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 ?$_1$-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 aucune affinité pour les récepteurs sensibles aux opiacés ou aux benzodiazépines.

Efficacité et sécurité clinique

Episodes dépressifs majeurs

L'efficacité de la venlafaxine à libération immédiate dans le traitement des épisodes dépressifs majeurs a été démontrée dans cinq études à court terme, de 4 à 6 semaines, contrôlées contre placebo, en double insu, randomisées, 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 récidives d'épisodes dépressifs a été démontrée sur une période de 12 mois dans une étude en double insu, contrôlée 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 de venlafaxine à libération prolongée dans le traitement du trouble d’anxiété généralisée a été établie dans deux études de 8 semaines, contrôlées contre placebo et à dose fixe (75 à 225 mg/jour), dans une étude de 6 mois contrôlée contre placebo et à dose fixe (75 à 225 mg/jour), et dans une étude de 6 mois contrôlée contre 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 (Phobie sociale)

L'efficacité des gélules à libération prolongée de venlafaxine dans le traitement de la phobie sociale a été établie dans quatre études en double insu et groupes parallèles, de 12 semaines, multicentriques, contrôlées *versus* placebo, à dose variable, et dans une étude en double insu et groupes parallèles, de 6 mois, contrôlée *versus* 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 à 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 contre 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 contre placebo, en groupes parallèles, évaluant la sécurité, l'efficacité et la prévention des récidives 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 rigoureuse consacrée à l'intervalle QTc menée chez des sujets sains, la venlafaxine n'a pas prolongé l'intervalle QT de façon cliniquement significative par la prise d'une dose supra-thérapeutique de 450 mg/jour (administrée en 225 mg deux fois par jour).

Cependant, des cas d'allongement de l'intervalle QTc/TdP et d'arythmie ventriculaire ont été rapportés après la commercialisation, en particulier en cas de surdosage ou chez les patients ayant d'autres facteurs de risque d'allongement de l'intervalle QTc/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 ± Ecart Type de la venlafaxine et de l'ODV sont respectivement de 5 ± 2 heures et 11 ± 2 heures. Les concentrations à l'état d'équilibre de la venlafaxine et de l'ODV sont atteintes en 3 jours de traitement oral à doses répétées. La venlafaxine et l'ODV présentent une cinétique linéaire pour des doses comprises entre 75 mg et 450 mg/jour.

Absorption

Au moins 92 % de venlafaxine sont absorbés après administration de doses orales uniques de venlafaxine à libération immédiate. 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 final 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 ± 1,6 L/kg après administration par voie intraveineuse.

Biotransformation

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

Élimination

La venlafaxine et ses métabolites sont essentiellement éliminés par voie rénale. Environ 87 % d'une dose de venlafaxine sont retrouvés dans les urines 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 ± Ecart Type à l'état d'équilibre de la venlafaxine et de l'ODV sont respectivement de 1,3 ± 0,6 L/h/kg et de 0,4 ± 0,2 L/h/kg.

Populations particulières

Age et sexe

L'âge et le sexe du sujet n'ont pas d'effet significatif sur la pharmacocinétique de la venlafaxine et de l'ODV.

Métaboliseurs rapides/lents du CYP2D6

Les concentrations plasmatiques de venlafaxine sont 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

Contenu de la gélule :

Talc, dibutyl sebacate, povidone K 30, hydroxypropylcellulose, éthylcellulose, granulés sucrés (saccharose, amidon de maïs).

Enveloppe de la gélule :

Corps et coiffe : oxyde de fer rouge (E172), oxyde de fer jaune (E172), dioxyde de titane (E171), gélatine.

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

3 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

Pas de précautions particulières de conservation.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Boîtes de 10, 14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 et 100 x 1 gélules à libération prolongée sous plaquettes (Aluminium/PVC/PVDC//Aluminium).

Boîtes de 50, 100 et 250 gélules à libération prolongée dans un flacon (PEHD) avec un bouchon à vis en polypropylène.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d’élimination et de manipulation

Pas d’exigences particulières.

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

TEVA SANTE
100 - 110, ESPLANADE DU GÉNÉRAL DE GAULLE
92931 PARIS LA DEFENSE CEDEX

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

- 34009 496 972 6 7 : 10 gélules à libération prolongée sous plaquettes (Aluminium/PVC/PVDC//Aluminium).
- 34009 496 973 2 8 : 14 gélules à libération prolongée sous plaquettes (Aluminium/PVC/PVDC//Aluminium).
- 34009 496 974 9 6 : 20 gélules à libération prolongée sous plaquettes (Aluminium/PVC/PVDC//Aluminium).
- 34009 496 975 5 7 : 28 gélules à libération prolongée sous plaquettes (Aluminium/PVC/PVDC//Aluminium).
- 34009 496 976 1 8 : 30 gélules à libération prolongée sous plaquettes (Aluminium/PVC/PVDC//Aluminium).
- 34009 496 977 8 6 : 50 gélules à libération prolongée sous plaquettes (Aluminium/PVC/PVDC//Aluminium).
- 34009 496 978 4 7 : 98 gélules à libération prolongée sous plaquettes (Aluminium/PVC/PVDC//Aluminium).
- 34009 496 979 0 8 : 100 gélules à libération prolongée sous plaquettes (Aluminium/PVC/PVDC//Aluminium).
- 34009 496 980 9 7 : 100 x 1 gélules à libération prolongée sous plaquettes (Aluminium/PVC/PVDC//Aluminium).
- 34009 496 981 5 8 : 50 gélules à libération prolongée en flacon (PEHD).
- 34009 496 982 1 9 : 100 gélules à libération prolongée en flacon (PEHD).
- 34009 578 719 2 5 : 250 gélules à libération prolongée en flacon (PEHD).

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

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I.