

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr VENLAFAXINE XR

(capsules à libération prolongée de chlorhydrate de venlafaxine)

37,5 mg, 75 mg et 150 mg de venlafaxine (sous forme de chlorhydrate de venlafaxine)

Antidépresseur / Anxiolytique

Teva Canada Limitée
30 Novopharm Court
Toronto (Ontario)
M1B 2K9

Date de révision : Le 11 mai 2012

N° de contrôle de la présentation : 155222

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE	3
CONTRE-INDICATIONS.....	5
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....	6
EFFETS INDÉSIRABLES	20
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	39
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	45
SURDOSAGE.....	50
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	51
CONSERVATION ET STABILITÉ.....	54
DIRECTIVES PARTICULIÈRES CONCERNANT LA MANUTENTION.....	54
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.....	55
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	55
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....	55
ÉTUDES CLINIQUES	57
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	63
TOXICOLOGIE.....	64
REFERENCES.....	67
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR.....	71

Pr VENLAFAXINE XR

(capsules à libération prolongée de chlorhydrate de venlafaxine)

37,5 mg, 75 mg et 150 mg de venlafaxine (sous forme de chlorhydrate de venlafaxine)

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique / Teneur	Ingrédients non médicinaux
Orale	Capsules 37,5 mg, 75 mg et 150 mg	37,5 mg AD&C jaune n° 6, amidon, alcool isopropylique, alcool n-butylique, D&C jaune n° 10, dioxyde de titane, eau purifiée, éthanol déshydraté, éthylcellulose, gélatine, gomme laque, hydroxyde d'ammonium, oxyde de fer noir, polyéthylène glycol, povidone, propylène glycol, sébacate de dibutyle, sucrose et talc. 75 mg AD&C jaune n° 6, amidon, alcool isopropylique, alcool n-butylique, D&C jaune n° 10, dioxyde de titane, eau purifiée, éthanol déshydraté, éthylcellulose, gélatine, gomme laque, hydroxyde d'ammonium, oxyde de fer noir, polyéthylène glycol, povidone, propylène glycol, sébacate de dibutyle, sucrose et talc. 150 mg AD&C jaune n° 6, amidon, alcool isopropylique, alcool n-butylique, dioxyde de titane, eau purifiée, éthanol déshydraté, éthylcellulose, gélatine, gomme laque, hydroxyde d'ammonium, oxyde de fer noir, polyéthylène glycol, povidone, propylène glycol, sébacate de dibutyle, sucrose et talc.

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

Adultes

VENLAFAXINE XR (chlorhydrate de venlafaxine) en capsules à libération prolongée est indiqué pour :

- *Dépression*
VENLAFAXINE XR (capsules à libération prolongée) est indiqué pour le soulagement symptomatique du trouble dépressif majeur.

L'efficacité à court terme de VENLAFAXINE XR en capsules à libération prolongée a été démontrée dans des essais contrôlés par placebo d'une durée allant jusqu'à 12 semaines.

L'efficacité de VENLAFAXINE XR en capsules à libération prolongée pour maintenir une réponse antidépressive pendant une période allant jusqu'à 26 semaines chez des patients ayant répondu à un traitement initial de 8 semaines a été établie dans un essai contrôlé par placebo (voir **ESSAIS CLINIQUES, Dépression**).

- *Anxiété généralisée*

Les capsules VENLAFAXINE XR sont indiquées pour le soulagement symptomatique de l'anxiété qui cause une souffrance cliniquement significative, en cas d'anxiété généralisée. L'anxiété ou la tension associées au stress de la vie quotidienne ne nécessitent généralement pas de traitement anxiolytique. L'efficacité à long terme des capsules de chlorhydrate de venlafaxine à libération prolongée a été évaluée pendant un maximum de 6 mois dans des essais cliniques contrôlés (voir **ESSAIS CLINIQUES, Anxiété généralisée**).

- *Anxiété sociale (phobie sociale)*

Les capsules VENLAFAXINE XR sont indiquées pour le soulagement symptomatique de l'anxiété sociale, également appelée phobie sociale.

L'anxiété sociale est caractérisée par la peur persistante et intense d'une ou plusieurs situations sociales ou de performance durant lesquelles la personne est en contact avec des gens non familiers ou peut être exposée à l'observation attentive d'autrui. L'exposition à la situation redoutée provoque presque toujours une anxiété dont l'intensité peut avoisiner celle d'une attaque de panique. Le sujet évite les situations redoutées ou encore les endure-t-il avec une anxiété ou une détresse intenses. Il n'est généralement pas nécessaire d'administrer de traitement anxiolytique si la peur, l'anxiété anticipatoire, la détresse causée par la situation redoutée ou l'évitement de situations sociales ou de performance ne perturbent pas de façon marquée les habitudes ou les activités professionnelles, scolaires ou sociales de la personne.

L'efficacité du chlorhydrate de venlafaxine en capsules à libération prolongée dans le traitement de l'anxiété sociale (aussi appelée phobie sociale) a été démontrée dans le cadre de quatre essais multicentriques contrôlés par placebo de 12 semaines, à doses variables, et dans un essai à doses fixes ou variables d'une durée de 6 mois, menés chez des consultants externes adultes répondant aux critères de la phobie sociale selon le DSM-IV. Ces essais, qui ont évalué le chlorhydrate de venlafaxine en capsules à libération prolongée à des doses allant de 75 à 225 mg/jour, ont montré que le chlorhydrate de venlafaxine en capsules à libération prolongée est significativement plus efficace que le placebo relativement à l'amélioration du score total à l'échelle LSAS (*Liebowitz Social Anxiety Scale*) et de la gravité de la maladie à l'échelle CGI (*Clinical Global Impression*) et SPIN (*Social Phobia Inventory*) (voir **ESSAIS CLINIQUES, Anxiété sociale**).

- *Trouble panique*

VENLAFAXINE XR est indiqué pour le soulagement symptomatique du trouble panique avec ou sans agoraphobie, tel que défini dans le DSM-IV. Le trouble panique est

caractérisé par la survenue d'attaques de panique inopinées associées à la crainte d'attaques additionnelles, à des inquiétudes sur leurs répercussions ou conséquences et(ou) à une variation importante du comportement relié aux attaques.

Le trouble panique (DSM-IV) est caractérisé par la survenue inopinée d'attaques de panique récurrentes, c.-à-d. des périodes bien délimitées de crainte ou de malaise intenses au cours desquelles les symptômes suivants, au nombre de quatre ou plus, se manifestent et atteignent un paroxysme en moins de 10 minutes : 1) palpitations ou accélération de la fréquence cardiaque (tachycardie) ; 2) transpiration ; 3) tremblements ou secousses musculaires ; 4) sensation de « souffle coupé » (dyspnée) ou d'étouffement ; 5) sensation d'étranglement ; 6) douleur ou gêne thoraciques ; 7) nausées ou douleurs abdominales ; 8) étourdissements, sensation d'instabilité, sensation de tête légère ou d'évanouissement ; 9) déréalisation (impression d'irréalité) ou dépersonnalisation (sentiment de détachement de soi) ; 10) peur de devenir fou ; 11) peur de mourir ; 12) paresthésies (sensation d'engourdissement ou de picotements) ; 13) frissons ou bouffées de chaleur.

L'efficacité des capsules de chlorhydrate de venlafaxine à libération prolongée dans le traitement du trouble panique a été établie dans deux essais d'une durée de 12 semaines contrôlés par placebo et menés auprès de consultants externes souffrant de trouble panique (DSM-IV). Comme en témoigne un essai contrôlé par placebo, les capsules de chlorhydrate de venlafaxine à libération prolongée ont augmenté efficacement la période sans crise jusqu'à concurrence de 6 mois chez des patients ayant répondu à un traitement de 12 semaines (voir **ESSAIS CLINIQUES, Trouble panique**).

Emploi prolongé de VENLAFAXINE XR (chlorhydrate de venlafaxine) : Le médecin qui choisit d'utiliser VENLAFAXINE XR (chlorhydrate de venlafaxine) pour le traitement prolongé de la dépression, de l'anxiété généralisée, de l'anxiété sociale ou du trouble panique doit réévaluer périodiquement l'utilité à long terme de ce médicament chez son patient (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

Personnes âgées (> 65 ans) : La prudence est de mise dans le traitement des personnes âgées. Dans l'ensemble, l'innocuité et l'efficacité du chlorhydrate de venlafaxine observées lors d'essais cliniques de phase II et de phase III chez les personnes âgées ne sont pas différentes de celles observées chez les plus jeunes, et aucun autre compte rendu clinique ne fait état de différences entre la réponse des patients âgés et celle des jeunes patients. Il n'est toutefois pas possible d'exclure la possibilité que certaines personnes âgées soient plus sensibles que d'autres au médicament.

Enfants (< 18 ans) : VENLAFAXINE XR (chlorhydrate de venlafaxine) n'est pas indiqué chez les enfants de moins de 18 ans (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités, Lien potentiel avec des changements comportementaux et émotionnels, comprenant l'automutilation**).

CONTRE-INDICATIONS

- **Hypersensibilité :** Hypersensibilité à VENLAFAXINE XR (chlorhydrate de venlafaxine), à

quelque ingrédient de la préparation ou à un constituant du conditionnement. Pour obtenir une liste complète, consulter la section Formes posologiques, composition et conditionnement.

- **Inhibiteurs de la monoamine-oxydase (IMAO) :**

VENLAFAXINE XR (chlorhydrate de venlafaxine) ne doit pas être administré en association avec un IMAO ou dans les deux semaines suivant l'interruption d'un traitement par IMAO. De même, il ne faut pas entreprendre de traitement par un IMAO dans les deux semaines suivant l'arrêt d'un traitement par VENLAFAXINE XR (chlorhydrate de venlafaxine).

Des réactions indésirables et parfois graves ont été signalées à la suite de l'administration de chlorhydrate de venlafaxine peu après la fin d'un traitement par IMAO, de même que par suite de l'administration d'un IMAO peu après la fin d'un traitement par la venlafaxine. Tremblements, myoclonie, diaphorèse, nausées, vomissements, bouffées de chaleur, étourdissements, hyperthermie aux caractéristiques évoquant le syndrome malin des neuroleptiques, convulsions et décès sont quelques-uns de ces effets indésirables. Des réactions graves et parfois mortelles ont été signalées chez des patients ayant reçu un IMAO en concomitance avec des antidépresseurs possédant des propriétés pharmacologiques semblables à celles de la venlafaxine. Des cas d'hyperthermie, de rigidité, de myoclonie, d'instabilité neurovégétative accompagnée parfois de fluctuations rapides des signes vitaux, de changements de l'état mental (y compris d'agitation extrême évoluant vers le délire) et de coma ont été observés quand il s'agissait d'un ISRS. Certains patients ont présenté des manifestations ressemblant au syndrome malin des neuroleptiques. De graves cas d'hypothermie et des convulsions parfois mortelles ont été signalés par suite de l'administration concomitante d'antidépresseurs tricycliques et d'IMAO. Ces réactions ont également été observées chez des patients ayant commencé à prendre un IMAO après avoir récemment mis fin à un traitement par un antidépresseur tricyclique.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

LIEN POTENTIEL AVEC DES CHANGEMENTS COMPORTEMENTAUX ET ÉMOTIONNELS, COMPRENANT L'AUTOMUTILATION.

Enfants : Données d'essais cliniques contrôlés par placebo

- **Si l'on en croit l'analyse récente de bases de données provenant d'essais contrôlés par placebo sur l'innocuité des ISRS et d'autres antidépresseurs récents, l'administration de ces médicaments à des patients de moins de 18 ans pourrait être associée à des changements comportementaux et émotionnels, entre autres à un accroissement (par rapport aux taux observés avec le placebo) du risque d'idéations et de comportements suicidaires.**
- **Le faible nombre de sujets par groupe dans les bases de données provenant d'essais cliniques, de même que la variabilité des taux obtenus dans les groupes sous placebo, ne**

permettent pas de tirer de conclusions définitives sur les marges d'innocuité relatives de ces médicaments.

Adultes et enfants : Données additionnelles

- Des cas de réactions indésirables au cours desquelles les sujets, enfants ou adultes, se sont infligés du mal ou en ont infligé à d'autres ont été signalés au cours d'essais cliniques sur les ISRS et d'autres antidépresseurs récents, ainsi que depuis leur mise en marché. Les effets indésirables de type agitation comprennent l'acathisie, l'agitation, la désinhibition, la labilité émotionnelle, l'hostilité, l'agressivité et la dépersonnalisation. Dans certains cas, ces réactions se sont manifestées plusieurs semaines après le début du traitement.

Une surveillance rigoureuse doit être exercée afin de déceler les signes d'idées ou de comportement suicidaires chez tous les patients, peu importe leur âge. Il faut surveiller entre autres l'apparition de changements émotionnels ou comportementaux de type agitation.

On doit recommander aux patients, à leurs familles et fournisseurs de soins de demeurer alertes aux signes d'anxiété, d'agitation, d'attaques de panique, d'insomnie, d'irritabilité, d'hostilité, d'agressivité, d'impulsivité, d'acathisie (agitation psychomotrice), d'hypomanie, de manie ou d'autres modifications inhabituelles comportement, d'aggravation de la dépression et d'idéation suicidaire, en particulier au début du traitement et lors de toute modification de la dose ou du schéma posologique. Le risque de tentative de suicide doit également être considéré, en particulier chez les patients déprimés (voir SURDOSAGE).

Symptômes de sevrage

Les patients sous VENLAFAXINE XR (chlorhydrate de venlafaxine) ne doivent pas interrompre le traitement brusquement, car cela pourrait donner lieu à des symptômes de sevrage (voir MISES EN GARDES ET PRÉCAUTIONS). On recommande donc que le médecin qui décide d'interrompre un traitement par ISRS ou par tout autre antidépresseur récent réduise la posologie graduellement et non pas brusquement.

Généralités

Réactions allergiques

Le patient doit être averti d'aviser le médecin en cas d'éruptions cutanées, d'urticaire ou d'un phénomène allergique apparenté.

Hypertension

Généralités

Des cas d'augmentation de la tension artérielle associée à la dose ont été signalés chez certains patients sous venlafaxine. De rares cas de crise hypertensive et d'hypertension maligne ont également été signalés après la commercialisation chez des normotendus ainsi que chez des hypertendus sous traitement (voir Hypertension aiguë grave ci-dessous).

Il faut utiliser ce médicament avec prudence chez les patients chez qui une augmentation de la tension artérielle pourrait compromettre la maladie sous-jacente.

Hypertension aiguë grave : Des cas alarmants d'élévation de la tension artérielle nécessitant un traitement immédiat ont été signalés après la commercialisation du produit, dont la crise hypertensive et l'hypertension maligne. Les comptes rendus faisaient état aussi bien de patients normotendus que de patients hypertendus sous traitement. Toute hypertension préexistante doit donc être maîtrisée avant le début du traitement par la venlafaxine. On doit évaluer au préalable la tension artérielle de tout patient qui recevra de la venlafaxine, puis la suivre régulièrement par la suite. Tout patient qui présente des symptômes associés à une crise d'hypertension aiguë doit consulter son médecin, c'est-à-dire les patients qui se fatiguent pour un rien, qui ont des céphalées (en particulier si elles siègent au niveau de la nuque ou surviennent lors du réveil), qui présentent des battements cardiaques plus forts et possiblement plus rapides, des palpitations, des étourdissements, qui voient flou ou souffrent de douleurs thoraciques.

Hypertension soutenue : La venlafaxine a été associée à des cas d'hypertension soutenue (voir le tableau 1). Une augmentation soutenue de la tension artérielle peut avoir des conséquences néfastes, c'est pourquoi l'on recommande de mesurer la tension artérielle des patients avant la première dose de la venlafaxine, puis périodiquement par la suite. En cas d'augmentation soutenue de la tension artérielle durant le traitement, on a le choix entre une réduction de la posologie ou l'arrêt du traitement, tout dépendant des risques et des bienfaits éventuels.

TABLEAU 1 — PROBABILITÉ D'UNE HAUSSE SOUTENUE DE LA TADS.

Probabilité d'une hausse soutenue de la TADS (Regroupement d'études menées avant la commercialisation du chlorhydrate de venlafaxine)	
Groupe de traitement	Incidence de hausse soutenue de la TADS (%)
Venlafaxine	Libération prolongée
< 100 mg/jour	3
101 – 200 mg/jour	2
201 – 300 mg/jour	4
> 300 mg/jour	NÉ*
Placebo	0

* Non évaluable

Une analyse des hausses tensionnelles observées chez les patients atteints d'hypertension prolongée et chez les 19 patients dont le traitement a été interrompu en raison d'hypertension (< 1 % du nombre total de patients traités par la venlafaxine) montre que la majorité de ces hausses se situaient entre 10 et 15 mmHg pour la tension artérielle diastolique en supination (TADS).

Dépression : Une hausse moyenne finale (en cours de traitement) de < 1,2 mmHg de la TADS a été observée chez les patients dépressifs traités par des capsules de chlorhydrate de venlafaxine à libération prolongée lors d'essais contrôlés par placebo menés avant la commercialisation, comparativement à une diminution moyenne de 0,2 mmHg chez les patients traités par placebo.

Moins de 3 % des patients ayant reçu des doses de chlorhydrate de venlafaxine en capsules à libération prolongée de 75 à 300 mg/jour ont présenté une hypertension soutenue (définie comme une TADS ≥ 90 mmHg et supérieure de ≥ 10 mmHg à la valeur initiale à l'occasion de 3 consultations consécutives). Trop peu de patients ont reçu des doses supérieures à 300 mg/jour pour qu'il soit possible d'évaluer les effets d'une hausse systématiquement soutenue de la tension artérielle. Parmi les patients dépressifs ayant pris part aux essais à double insu menés avec placebo avant la commercialisation du chlorhydrate de venlafaxine en capsules à libération prolongée, moins de 1 % des sujets sous venlafaxine ont dû interrompre le traitement en raison d'une hausse de la tension artérielle, alors qu'il étaient 0,4 % dans le groupe ayant reçu le placebo.

Trouble d'anxiété généralisée : Une hausse moyenne finale de 0,4 mmHg de la TADS (en cours de traitement) a été observée chez les patients ayant reçu 37,5 à 225 mg/jour de chlorhydrate de venlafaxine en capsules à libération prolongée lors d'essais contrôlés par placebo sur le traitement de l'anxiété menés avant la commercialisation du produit, comparativement à une diminution moyenne de 0,8 mmHg chez les patients traités par placebo.

Trouble d'anxiété sociale (phobie sociale) : Une hausse moyenne finale (en cours de traitement) de 0,9 mmHg de la TADS a été observée chez les patients ayant reçu de 75 à 225 mg/jour de chlorhydrate de venlafaxine en capsules à libération prolongée dans le cadre de 4 essais contrôlés par placebo d'une durée maximale de 12 semaines, menés avant la commercialisation du produit et portant sur le traitement de l'anxiété sociale. Dans le cas des patients ayant reçu le placebo, on a plutôt observé une chute de 1,6 mmHg. Une diminution moyenne finale (en cours de traitement) de 0,2 mmHg de la TADS a été observée chez les patients ayant reçu une dose fixe de 75 mg/jour de chlorhydrate de venlafaxine en capsules à libération prolongée au cours d'un essai contrôlé par placebo d'une durée maximale de 6 mois, mené avant la commercialisation du produit et portant sur le traitement de l'anxiété sociale. Dans le cas des patients ayant reçu soit une dose variable (allant de 150 à 225 mg/jour), soit un placebo, on a plutôt observé une augmentation moyenne de 1,5 mmHg et une diminution moyenne de 0,6 mmHg respectivement.

Parmi les patients ayant reçu 75 à 225 mg par jour de chlorhydrate de venlafaxine en capsules à libération prolongée dans le cadre de ces essais, 0,6 % (5/771) ont présenté une hypertension soutenue.

Dans l'ensemble des essais menés avant la commercialisation du chlorhydrate de venlafaxine en capsules à libération prolongée, la proportion de patients ayant dû interrompre le traitement en raison d'hypertension a été de 0,6 % (5 patients sur les 771 ayant reçu de 75 à 225 mg/jour).

Trouble panique : Une hausse moyenne finale (en cours de traitement) de 0,3 mmHg de la TADS a été observée chez les patients ayant reçu de 75 à 225 mg/jour de chlorhydrate de venlafaxine en capsules à libération prolongée dans le cadre d'essais contrôlés par placebo d'une durée maximale de 12 semaines, menés avant la commercialisation du produit et portant sur le traitement du trouble panique. Dans le cas des patients ayant reçu le placebo, on a plutôt observé une chute de 1,1 mmHg.

Parmi les patients ayant reçu 75 à 225 mg par jour de chlorhydrate de venlafaxine en capsules à libération prolongée dans le cadre de ces essais, 0,9 % (9/973) ont présenté une hypertension soutenue.

Dans les essais sur le trouble panique menés avant la commercialisation des capsules de chlorhydrate de venlafaxine à libération prolongée, la proportion de patients ayant dû interrompre le traitement en raison d'hypertension a été de 0,5 % (5 patients sur 1001 ayant reçu le médicament jusqu'à 12 semaines durant).

Syndrome sérotoninergique

Tout comme avec d'autres agents sérotoninergiques, l'administration d'un traitement par la venlafaxine peut donner lieu au syndrome sérotoninergique (un état potentiellement mortel), en particulier en cas d'utilisation concomitante d'autres médicaments susceptibles d'agir sur le système de neurotransmission sérotoninergique (voir *Syndrome sérotoninergique / Syndrome malin des neuroleptiques et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Agents sérotoninergiques*).

Symptômes associés à l'arrêt du traitement

L'apparition de symptômes associés à l'arrêt du traitement a été évaluée aussi bien dans les cas de dépression que dans les cas d'anxiété. On a ainsi constaté que l'arrêt brusque du traitement ou la diminution soudaine ou graduelle de la dose de venlafaxine en capsules à diverses doses sont associés à l'apparition de nouveaux symptômes, dont la fréquence augmente avec la dose et la durée du traitement. Si la venlafaxine est utilisée jusqu'à la naissance ou peu avant la naissance, il faut envisager des effets liés à l'arrêt du traitement chez le nouveau-né.

Les symptômes suivants ont été signalés : acouphène, agitation, agressivité, anorexie, anxiété, asthénie, cauchemars, céphalées, confusion, convulsions, diarrhée, dysphorie, étourdissements, fasciculation, fatigue, hypomanie, insomnie, nausées, nervosité, paresthésie, sensation de chocs électriques, somnolence, transpiration, troubles de la coordination, troubles du sommeil, troubles sensoriels (y compris une sensation ressemblant à des chocs électriques), vertiges, vomissements et xérostomie. Spontanément résolutifs en général, ces symptômes ont persisté pendant plusieurs semaines dans certains cas. Au cours des études de précommercialisation, les symptômes étaient, pour la plupart, d'intensité légère et ont disparu sans traitement.

L'apparition de symptômes liés à l'arrêt d'un traitement antidépresseur est un phénomène bien connu, aussi recommande-t-on de réduire la posologie graduellement et de surveiller le patient de près. Selon les patients, il peut s'écouler plus ou moins de temps entre la réduction de la posologie ou l'interruption du traitement et l'apparition des symptômes. Dans certains cas, les symptômes surviennent au bout de quelques jours, dans d'autres, après plusieurs semaines. (Voir également **EFFETS INDÉSIRABLES, Symptômes associés à l'arrêt du traitement ; POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Interruption du traitement par la venlafaxine.**)

Administration de venlafaxine durant la grossesse — Effets sur le nouveau-né

Des comptes rendus publiés après la commercialisation du produit indiquent que certains nouveau-nés de mères ayant reçu de la venlafaxine, un ISRS (inhibiteur sélectif du recaptage de la sérotonine) ou un autre antidépresseur de nouvelle génération vers la fin du troisième trimestre

de la grossesse ont dû être hospitalisés pendant une période prolongée, être alimentés par sonde et enfin recevoir un soutien respiratoire en raison de complications survenues dès l'accouchement. Par conséquent, le médecin qui prescrit du chlorhydrate de venlafaxine en capsules à libération prolongée durant le troisième trimestre doit soupeser soigneusement les risques et les avantages du traitement (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations et cas particuliers, Grossesse ; POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Populations et cas particuliers, Traitement des femmes enceintes durant le troisième trimestre**).

Altération des capacités psychomotrices

Le patient doit savoir qu'il doit éviter de faire fonctionner des machines dangereuses, de conduire une automobile ou d'effectuer toute tâche qui requiert de la vigilance mentale tant et aussi longtemps qu'il n'a pas la certitude que le médicament n'affecte pas ses capacités psychomotrices.

Les précautions additionnelles suivantes sont listées par ordre alphabétique.

Carcinogénèse et mutagénèse

Voir les données animales sous la rubrique **TOXICOLOGIE**.

Appareil cardiovasculaire

Hypertension

Voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités, Hypertension**.

Maladies cardiaques

La venlafaxine n'a pas été évaluée ni utilisée pendant une période très longue chez des patients ayant des antécédents récents d'infarctus du myocarde ou de cardiopathie non stabilisée. En effet, ces patients ont été systématiquement écartés de nombreuses études cliniques portant sur le produit, qui doit donc leur être administré avec prudence.

On a analysé les ÉCG de 357 patients ayant reçu du chlorhydrate de venlafaxine en capsules à libération prolongée et ceux de 285 patients ayant reçu un placebo dans le cadre d'essais sur la dépression, menés en double insu pendant une durée de 8 à 12 semaines et contrôlés par placebo. La variation moyenne de l'intervalle QT corrigé (QTc) était plus élevée chez les patients ayant reçu du chlorhydrate de venlafaxine en capsules à libération prolongée que chez les patients ayant reçu le placebo (augmentation de 4,7 ms avec le chlorhydrate de venlafaxine en capsules à libération prolongée et diminution de 1,9 ms avec le placebo). On ignore la portée clinique de cette variation. Parmi 705 patients ayant reçu du chlorhydrate de venlafaxine en capsules à libération prolongée dans le cadre d'essais de phase III, trois sujets ont connu une prolongation de l'intervalle QTc durant le traitement, prolongation qui s'est étendue jusqu'à 500 ms. Au départ, l'intervalle QTc de ces trois patients était > 450 ms.

On dispose des ÉCG de 815 patients ayant reçu du chlorhydrate de venlafaxine en capsules à libération prolongée et de 379 patients ayant reçu un placebo lors d'essais sur le trouble d'anxiété

généralisée, menés en double insu pendant une durée maximale de 6 mois et contrôlés par placebo. La variation moyenne de l'intervalle QT corrigé (QTc) était sensiblement la même chez les patients ayant reçu le chlorhydrate de venlafaxine en capsules à libération prolongée et chez les patients ayant reçu le placebo. L'un des 815 patients traités par le chlorhydrate de venlafaxine en capsules à libération prolongée a vu son intervalle QTc passer de 460 ms au départ à 593 ms.

On a analysé les ÉCG de 401 patients ayant reçu du chlorhydrate de venlafaxine en capsules à libération prolongée et ceux de 444 patients ayant reçu un placebo dans le cadre de 4 essais sur le trouble d'anxiété sociale, menés en double insu pendant une durée de 12 semaines et contrôlés par placebo. La variation moyenne de l'intervalle QTc était plus élevée chez les patients ayant reçu le chlorhydrate de venlafaxine en capsules à libération prolongée que chez les patients ayant reçu le placebo (augmentation de 4,1 ms avec les capsules de chlorhydrate de venlafaxine à libération prolongée et diminution de 1,4 ms avec le placebo). On a analysé les ÉCG de 101 patients ayant reçu 75 mg/jour de chlorhydrate de venlafaxine en capsules à libération prolongée, de 96 patients ayant reçu de 150 à 225 mg/jour et de 90 patients ayant reçu un placebo au cours d'un essai sur l'anxiété sociale, mené en double insu pendant 6 mois et contrôlé par placebo. On a alors observé une variation de l'intervalle QTc par rapport à la valeur initiale, variation qui se chiffrait en moyenne à -0,05 ms chez les patients ayant reçu 75 mg/jour, à +3,4 ms chez ceux ayant reçu 150 à 225 mg et à +0,5 ms chez les sujets ayant reçu le placebo. On a analysé les ÉCG de 661 patients traités par des capsules de chlorhydrate de venlafaxine à libération prolongée et de 395 patients traités par un placebo dans le cadre de 3 essais cliniques menés à double insu sur le trouble panique et contrôlés par placebo d'une durée de 10 à 12 semaines. La variation moyenne l'intervalle QT corrigé (QTc) par rapport à la valeur initiale était plus élevée chez les patients traités par le chlorhydrate de venlafaxine en capsules à libération prolongée (augmentation de 1,5 ms) que chez les patients traités par le placebo (diminution de 0,7 ms) dans les études sur le trouble panique.

Aucun cas de mort soudaine inexplicée ou d'arythmie ventriculaire grave — séquelles cliniques possibles d'une prolongation de l'intervalle QTc — n'a été signalé dans les essais menés avant la commercialisation des capsules de chlorhydrate de venlafaxine à libération prolongée.

Le traitement par la venlafaxine a entraîné une augmentation moyenne de la fréquence cardiaque de 3 ou 4 battements par minute dans les essais cliniques sur le traitement de la dépression et de l'anxiété généralisée. Dans les essais sur l'anxiété sociale, la variation moyenne de la fréquence cardiaque par rapport à la valeur initiale était beaucoup plus élevée chez les patients traités par le chlorhydrate de venlafaxine en capsules à libération prolongée (+5 bpm en moyenne) que chez les patients sous placebo (0 bpm).

La variation moyenne de la fréquence cardiaque par rapport à la valeur initiale était significativement plus élevée chez les patients traités par le chlorhydrate de venlafaxine en capsules à libération prolongée (augmentation moyenne de 3 bpm) que chez les patients traités par le placebo (diminution moyenne de < 1 bpm) dans les essais sur le trouble panique.

La fréquence cardiaque peut augmenter, surtout aux doses élevées. La prudence est de mise dans les cas où une hausse de la fréquence cardiaque risquerait d'aggraver une affection sous-jacente.

Maladies concomitantes

On a peu d'expérience clinique en ce qui concerne l'administration de venlafaxine aux patients atteints de maladies concomitantes. La venlafaxine doit être administrée avec prudence aux patients qui présentent une maladie ou un état susceptibles de modifier la réponse hémodynamique ou le métabolisme (voir également **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités, Hypertension**). Étant donné que certaines interactions médicamenteuses peuvent se produire, on doit demander au patient s'il prend ou a l'intention de prendre des médicaments délivrés sur ordonnance ou des produits en vente libre, y compris les produits naturels, les herbes médicinales et les compléments alimentaires.

Dépendance / Tolérance

Des études *in vitro* ont montré que la venlafaxine n'a pratiquement aucune affinité pour les récepteurs des opiacés, des benzodiazépines, de la phencyclidine (PCP) ou de l'acide *N*-méthyl-D-aspartique (NMDA). La venlafaxine ne possède pas d'action stimulante notable sur le SNC des rongeurs. Dans des études de discrimination de médicaments menées chez des primates, elle n'a pas provoqué de renforcement significatif de la consommation dans le but d'obtenir un effet stimulant ou dépressif.

Bien que le risque d'abus de la venlafaxine n'ait pas été examiné systématiquement au cours des essais cliniques, on n'a pas constaté de tendance à prendre le médicament de manière impulsive. Cependant, les observations faites durant les études menées avant la commercialisation ne permettent pas de prédire si un médicament qui agit sur le SNC sera utilisé à mauvais escient ou détourné de son usage normal une fois commercialisé, ni s'il fera l'objet d'abus. Par conséquent, le médecin doit évaluer soigneusement les antécédents de son patient en matière de toxicomanie, puis il doit surveiller tout signe d'utilisation inappropriée ou abusive de la venlafaxine (p. ex., apparition d'une tolérance, augmentation de la dose, envie irrépressible de prendre le médicament).

Système endocrinien et métabolisme

Élévation du cholestérol sérique

Une augmentation cliniquement pertinente du cholestérol sérique total a été observée chez 5,3 % des patients traités par la venlafaxine et chez 0,0 % des patients sous placebo traités pendant au moins 3 mois dans les divers essais contrôlés par placebo sur le traitement des troubles dépressifs majeurs (voir **Variation des paramètres de laboratoire, Élévation du cholestérol sérique**).

Cadrant avec les résultats ci-dessus, une augmentation du cholestérol-HDL (C-HDL), du cholestérol-LDL (C-LDL) et du rapport global cholestérol total/cholestérol-HDL a été observée dans les essais cliniques contrôlés par placebo sur le traitement de l'anxiété sociale et du trouble panique.

Il faut donc songer à mesurer les taux de cholestérol (ce qui inclut un bilan lipidique complet, c.-à-d. le dosage du cholestérol et de ses fractions, et l'évaluation des facteurs de risque du patient) chez les patients sous venlafaxine, en particulier chez ceux qui suivent un traitement au long cours.

Modification de l'appétit et variation du poids

Au cours des essais sur la dépression, l'anxiété généralisée, l'anxiété sociale et le trouble panique, l'incidence d'anorexie et de perte de poids liées au traitement a été plus élevée chez les patients traités par la venlafaxine que chez les patients ayant reçu un placebo. Toute perte de poids significative — en particulier chez les patients maigres atteints de dépression ou d'anxiété généralisée — peut être un effet indésirable du traitement. La venlafaxine, seule ou en association avec d'autres produits comme la phentermine ou la sibutramine, n'est pas recommandée comme produit amaigrissant. Si l'on en juge d'après les mécanismes d'action connus, pareille association pourrait avoir des effets nocifs, comme un syndrome sérotoninergique (voir PRÉCAUTIONS, Interactions médicamenteuses, Agents sérotoninergiques).

Appareil digestif

Des tests menés chez des volontaires en bonne santé indiquent que la tolérabilité de la venlafaxine, eu égard à l'appareil digestif, varie d'une préparation à l'autre. Les résultats montrent que chez les volontaires sains, l'incidence et la gravité des nausées sont plus faibles avec les capsules à libération prolongée qu'avec les comprimés à libération immédiate.

Dans un essai de 12 semaines comparant les comprimés de chlorhydrate de venlafaxine à libération immédiate pris deux fois par jour avec les capsules de chlorhydrate de venlafaxine à libération prolongée prises une fois par jour pour le traitement de la dépression majeure, ces dernières ont été significativement plus efficaces que les comprimés de chlorhydrate de venlafaxine à libération immédiate les 8^e et 12^e semaines. L'analyse des données de cet essai concernant l'innocuité montre que l'incidence et la gravité temporelles des nausées dues au traitement étaient plus élevées avec les comprimés de chlorhydrate de venlafaxine à libération immédiate qu'avec les capsules de chlorhydrate de venlafaxine à libération prolongée. En outre, l'incidence de vomissements était plus faible avec le chlorhydrate de venlafaxine en capsules à libération prolongée qu'avec les comprimés de chlorhydrate de venlafaxine à libération immédiate.

Appareil génito-urinaire

Hyponatrémie

Comme d'autres antidépresseurs, la venlafaxine a été associée à plusieurs cas d'hyponatrémie, le plus souvent chez des patients présentant une déplétion volumique ou une déshydratation, incluant des patients sous diurétiques. L'hyponatrémie s'est révélée réversible à l'arrêt du traitement. La majorité des cas sont survenus chez des personnes âgées.

Sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique

De rares cas de syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique ont été observés durant un traitement par la venlafaxine, le plus souvent chez des patients présentant une déplétion volumique ou une déshydratation, incluant des patients âgés et des patients sous diurétiques. Même si ces cas sont apparus durant le traitement par la venlafaxine, leur rapport avec le traitement n'est pas élucidé.

Hématologie

Saignements anormaux

Des comptes rendus ont fait état de saignements anormaux (d'ecchymoses le plus souvent) associés au traitement par la venlafaxine. Même si la venlafaxine n'en est peut-être pas la cause, des troubles de l'agrégation plaquettaire pourraient résulter d'une carence plaquettaire en sérotonine et contribuer à de tels saignements.

Des saignements cutanés et muqueux ont été signalés chez des patients sous venlafaxine. Par conséquent, la venlafaxine doit être administrée avec prudence aux patients qui reçoivent déjà un médicament qui augmente le risque de saignement (p. ex., anticoagulants, anti-inflammatoires non stéroïdiens et AAS) et aux patients prédisposés aux saignements ou ayant tendance à saigner. Le risque de saignements cutanés et muqueux, y compris d'hémorragie gastro-intestinale, pourrait être plus élevé chez les patients sous venlafaxine.

Troubles hépatiques/biliaires/pancréatiques

Les paramètres pharmacocinétiques de la venlafaxine et de son métabolite actif, l'ODV, sont modifiés substantiellement chez les insuffisants hépatiques. Un ajustement posologique est donc de rigueur chez ces patients (**voir Dose recommandée, Patients présentant une insuffisance hépatique, Patients présentant une insuffisance rénale**).

Système immunitaire

Les effets produits par la venlafaxine et la O-desméthylvenlafaxine dans les études immunologiques étaient peu nombreux et ne se sont généralement produits qu'avec l'administration de quantités supérieures aux doses requises pour produire un effet antidépresseur.

Troubles neurologiques

Convulsions

VENLAFAXINE XR (chlorhydrate de venlafaxine) doit être utilisé avec prudence chez les patients qui ont des antécédents de convulsions et son administration doit être immédiatement interrompue chez tout patient présentant des convulsions. Des cas de convulsions ont également été signalés lors de l'arrêt du traitement, cas qui constituaient un symptôme de sevrage (**voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Symptômes associés à l'arrêt du traitement ; EFFETS INDÉSIRABLES, Symptômes associés à l'arrêt du traitement ; POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Interruption du traitement par la venlafaxine**).

Aucune crise convulsive n'a été observée chez 705 patients traités par le chlorhydrate de venlafaxine en capsules à libération prolongée lors des études sur la dépression menées avant la commercialisation, ni chez les 1381 patients traités lors des études de précommercialisation sur l'anxiété généralisée ou chez les 277 patients traités lors des études de précommercialisation sur l'anxiété sociale. Dans les études sur le trouble panique, la proportion de patients ayant eu des convulsions a été de 0,1 % (1 patient sur 1001). Cependant, les patients qui présentaient des antécédents de crises convulsives ont été exclus de la majorité de ces études. Les capsules de chlorhydrate de venlafaxine à libération prolongée doivent être utilisées avec prudence en cas d'antécédents de crises convulsives, et son administration doit être interrompue immédiatement chez tout patient qui présente des convulsions.

Syndrome sérotoninergique / Syndrome malin des neuroleptiques

De rares manifestations évoquant le syndrome sérotoninergique ou le syndrome malin des neuroleptiques ont été observées à la suite de l'administration d'ISRS, venlafaxine comprise, en particulier lors d'un traitement combiné comprenant d'autres agents sérotoninergiques ou neuroleptiques/antipsychotiques. Étant donné que ces syndromes peuvent éventuellement menacer le pronostic vital, l'administration de venlafaxine doit être interrompue chez tout patient présentant des symptômes d'hyperthermie, de rigidité, de myoclonie, d'instabilité autonome avec possibilité de fluctuations rapides des signes vitaux, d'altération de l'état mental comprenant la confusion, l'irritabilité et une agitation extrême progressant vers le délire et le coma. En pareil cas, un traitement symptomatique doit être administré. En raison du risque de syndrome sérotoninergique ou de syndrome malin des neuroleptiques, la venlafaxine ne doit pas être utilisée en concomitance avec des IMAO ou des précurseurs de la sérotonine (p. ex., L-tryptophane, oxitriptan). Du reste, elle doit être utilisée avec prudence chez les patients qui reçoivent d'autres agents sérotoninergiques (triptans, lithium, tramadol, millepertuis et la plupart des antidépresseurs tricycliques) ou des neuroleptiques/antipsychotiques (voir **CONTRE-INDICATIONS** et **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Agent sérotoninergiques**).

Si le tableau clinique justifie l'administration de venlafaxine avec un autre agent susceptible d'influencer les systèmes de neurotransmission sérotoninergique ou dopaminergique, on recommande de surveiller étroitement le patient, en particulier en début de traitement et lors de l'augmentation des doses.

L'administration concomitante de venlafaxine et d'un précurseur de la sérotonine (comme les suppléments de tryptophane) n'est pas recommandée.

Ophthalmologie

Mydriase

Il est possible qu'une mydriase survienne durant le traitement par la venlafaxine. On recommande donc de suivre de près les patients qui présentent une pression intraoculaire élevée ou qui risquent de présenter un glaucome aigu à angle fermé.

Psychiatrie

Suicide

Le risque de suicide qui est inhérent à la dépression peut persister jusqu'à la venue d'une phase notable de rémission. Par conséquent, les patients très vulnérables doivent faire l'objet d'une surveillance attentive tout au long du traitement. Il est même recommandé de songer à la possibilité d'hospitaliser le malade au besoin.

Il convient d'encourager les patients, leurs familles et leurs aidants à rechercher l'apparition d'anxiété, d'agitation, d'attaques de panique, d'insomnie, d'irritabilité, d'hostilité, d'agressivité, d'impulsivité, d'acathisie (nervosité psychomotrice), d'hypomanie, de manie, d'aggravation de dépression, d'idées suicidaires ou de tout autre changement inhabituel de comportement, surtout au début du traitement ou à l'occasion d'un changement de dose ou de schéma posologique.

Le risque d'une tentative de suicide est à surveiller, surtout chez les patients déprimés; pour diminuer les risques de surdosage, il est impératif de ne prescrire que la plus petite quantité de médicament qui soit compatible avec un traitement adéquat.

Le traitement de l'anxiété généralisée ou de l'anxiété sociale nécessite les mêmes précautions que le traitement de la dépression (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Lien potentiel avec des changements comportementaux et émotionnels, comprenant l'automutilation**).

Insomnie et nervosité

Comme l'illustre le tableau 2, l'insomnie et la nervosité liées au traitement ont davantage été signalées chez les patients traités par la venlafaxine que chez les patients ayant reçu un placebo (voir **EFFETS INDÉSIRABLES**) au cours des études sur la dépression, l'anxiété généralisée, l'anxiété sociale et le trouble panique.

Tableau 2

Incidence d'insomnie et de nervosité dans les essais contrôlés par placebo portant sur la dépression, l'anxiété généralisée, l'anxiété sociale et le trouble panique.

Symptôme	Dépression		Anxiété généralisée		Trouble d'anxiété sociale		Trouble panique	
	Chlorhydrate de venlafaxine en capsules à libération prolongée n = 357	Placebo n = 285	Chlorhydrate de venlafaxine en capsules à libération prolongée n = 1381	Placebo n = 555	Chlorhydrate de venlafaxine en capsules à libération prolongée n = 819	Placebo n = 695	Chlorhydrate de venlafaxine en capsules à libération prolongée n = 1001	Placebo n = 662
Insomnie	17 %	11 %	15 %	10 %	24 %	8 %	17 %	9 %
Nervosité	10 %	5 %	6 %	4 %	11 %	5 %	4 %	6 %

L'insomnie et la nervosité ont toutes deux mené à l'arrêt du traitement chez 0,9 % ayant reçu le chlorhydrate de venlafaxine en capsules à libération prolongée dans les études sur la dépression.

Dans les essais sur l'anxiété généralisée, l'insomnie et la nervosité ont respectivement mené à l'arrêt du traitement de 3 % et 2 % des patients traités par le chlorhydrate de venlafaxine en capsules à libération prolongée pendant un maximum de 8 semaines, ainsi qu'à celui de 2 % et 0,7 % des patients traités par le chlorhydrate de venlafaxine en capsules à libération prolongée pendant un maximum de 6 mois. Dans les essais sur l'anxiété sociale, l'insomnie et la nervosité ont respectivement mené à l'arrêt du traitement de 2 % et 1 % des patients traités par le chlorhydrate de venlafaxine en capsules à libération prolongée pendant une période allant jusqu'à 12 semaines, ainsi qu'à celui de 2 % et 3 % des patients traités par le chlorhydrate de venlafaxine en capsules à libération prolongée pendant un maximum de 6 mois. Dans les essais sur le trouble panique, l'insomnie et la nervosité ont respectivement entraîné l'arrêt du traitement de 1 % et 0,1 % des patients traités par les capsules de chlorhydrate de venlafaxine à libération prolongée pendant un maximum de 12 semaines.

Activation de la manie/hypomanie

Au cours des essais de phases II et III, un accès maniaque ou hypomaniaque a été observé chez 0,3 % et 0 % des patients traités par le chlorhydrate de venlafaxine en capsules à libération prolongée pour la dépression ou l'anxiété, respectivement. Pendant les études de précommercialisation sur l'anxiété sociale, 0,2 % des patients traités par le chlorhydrate de

venlafaxine en capsules à libération prolongée ont connu un accès maniaque ou hypomaniaque, manifestation qui n'est survenue chez aucun patient sous placebo. La proportion de patients ayant eu un épisode de manie ou d'hypomanie dans les études sur le trouble panique menées avant la commercialisation du produit a été de 0,1 % chez les sujets ayant reçu les capsules de chlorhydrate de venlafaxine à libération prolongée et de 0,0 % ayant reçu un placebo. Parmi tous les patients traités par la venlafaxine, 0,4 % ont connu un épisode de manie ou d'hypomanie. Des cas de manie ou d'hypomanie ont également été signalés chez un petit nombre de patients traités par d'autres antidépresseurs en raison de trouble affectif majeur. Comme tous les autres antidépresseurs, le chlorhydrate de venlafaxine en capsules à libération prolongée doit être utilisé avec prudence chez les patients qui ont des antécédents personnels ou familiaux de trouble bipolaire.

Un épisode de dépression majeur peut être un signe avant-coureur de trouble bipolaire. Les patients atteints de trouble bipolaire peuvent être davantage exposés aux épisodes de manie s'ils ne reçoivent que des antidépresseurs. Par conséquent, on ne doit pas commencer de traitement symptomatique de la dépression avant d'avoir évalué adéquatement le patient, afin de déterminer s'il est exposé ou non au risque de trouble bipolaire.

Trouble rénal

La pharmacocinétique de la venlafaxine et de son métabolite actif, l'ODV, est substantiellement modifiée chez les patients atteints d'insuffisance rénale (taux de filtration glomérulaire de 10 à 70 mL/min). Un ajustement posologique est donc nécessaire chez ces patients (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Patients présentant une insuffisance rénale et DOSE RECOMMANDÉE, Patients présentant une insuffisance rénale**).

Fonction sexuelle/Reproduction

Voir **EFFETS INDÉSIRABLES** et **PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES, TOXICOLOGIE, Effets toxiques sur la reproduction**.

Populations et états particuliers

Grossesse :

Il n'existe pas d'études adéquates et bien contrôlées sur l'utilisation de la venlafaxine durant la grossesse. Ce médicament ne devrait donc être administré que sur stricte indication durant cette période. On doit informer les patientes d'aviser leur médecin si elles deviennent enceintes ou si elles ont l'intention de le devenir au cours du traitement.

Des comptes rendus publiés après la commercialisation du produit indiquent que certains nouveau-nés ayant été exposés à la venlafaxine, aux ISRS (inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine) ou à d'autres antidépresseurs de nouvelle génération vers la fin du troisième trimestre ont dû être hospitalisés pendant une période prolongée, être alimentés par sonde et enfin recevoir un soutien respiratoire, cela en raison de complications pouvant survenir dès l'accouchement. Les manifestations cliniques signalées comprenaient la détresse respiratoire, la cyanose, l'apnée, des convulsions, une instabilité thermique, des troubles de l'alimentation, des vomissements, l'hypoglycémie, l'hypotonie, l'hypertonie, l'hyperréflexivité, des tremblements, l'énervement, l'irritabilité et des pleurs constants. Ces manifestations cadrent avec un effet toxique direct des

ISRS ou des antidépresseurs de nouvelle génération, ou encore elles peuvent être dues à un syndrome de sevrage. Il convient de remarquer que dans certains cas, le tableau clinique cadre avec le syndrome sérotoninergique (voir MISES EN GARDES ET PRÉCAUTIONS, Syndrome sérotoninergique / Syndrome malin des neuroleptiques). Le médecin qui prescrit à une femme enceinte un traitement par des capsules de chlorhydrate de venlafaxine à libération prolongée durant le troisième trimestre doit prendre soigneusement en considération les risques et les avantages du traitement (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Traitement des femmes enceintes durant le troisième trimestre de la grossesse**).

Allaitement :

Étant donné que la venlafaxine et son métabolite actif, la *O*-desméthylvenlafaxine, se retrouvent dans le lait maternel, les mères qui prennent de la venlafaxine ne doivent pas allaiter leur enfant. Si une mère qui allaite prend des capsules de chlorhydrate de venlafaxine à libération prolongée, il faut envisager la possibilité que son nourrisson présente des symptômes de sevrage lors de l'interruption de l'allaitement.

Enfants (< 18 ans) : Le chlorhydrate de venlafaxine en capsules à libération prolongée n'est pas indiqué chez les enfants de moins de 18 ans (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités, Lien potentiel avec des changements comportementaux et émotionnels, comprenant l'automutilation).

Personnes âgées (> 65 ans) : Parmi les patients traités par le chlorhydrate de venlafaxine en capsules à libération prolongée durant les études sur la dépression et sur l'anxiété généralisée menées avant la commercialisation, le nombre de sujets âgés de 65 ans ou plus était de 43 (4 %) et 77 (6 %) respectivement. Dans les études contrôlées par placebo sur l'anxiété sociale, dix patients (1 %) avaient 65 ans ou plus alors que dans les études contrôlées par placebo sur le trouble panique, 16 (2 %) patients étaient dans ce groupe d'âge. Dans l'ensemble, aucune différence n'a été observée entre ces patients et les patients plus jeunes en ce qui a trait à l'innocuité et à l'efficacité, et aucun compte rendu clinique n'a fait état de différences de réponse entre les patients âgés et les jeunes patients. Cependant, on ne peut pas exclure la possibilité que certaines personnes âgées soient plus sensibles au produit.

Surveillance et épreuves de laboratoire

Automutilation

Quel que soit l'âge du patient, on recommande d'effectuer une surveillance clinique rigoureuse, afin de déceler tout signe d'idéation suicidaire ou tout autre indicateur de risque de comportement suicidaire, comprenant des changements comportementaux et émotionnels de type agitation (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Lien potentiel avec des changements comportementaux et émotionnels, comprenant l'automutilation**).

Hypertension soutenue et hypertension aiguë grave

Le traitement par la venlafaxine a été associé à des cas d'hypertension soutenue. En outre, des cas alarmants d'élévation de la tension artérielle nécessitant un traitement immédiat ont été signalés après la commercialisation du produit, dont la crise hypertensive et l'hypertension maligne. Les comptes rendus faisaient état aussi bien de patients normotendus que de patients hypertendus

sous traitement. On recommande d'évaluer au préalable la tension artérielle de tout patient qui recevra de la venlafaxine, puis de la suivre régulièrement par la suite.

En cas d'augmentation soutenue de la tension artérielle durant le traitement, on a le choix entre une réduction de la posologie ou l'arrêt du traitement, tout dépendant des risques et des bienfaits éventuels. Tout patient qui présente des symptômes associés à une crise d'hypertension aiguë doit consulter son médecin, c'est-à-dire les patients qui se fatiguent pour un rien, qui ont des céphalées (en particulier si elles siègent au niveau de la nuque ou surviennent lors du réveil), qui présentent des battements cardiaques plus forts et possiblement plus rapides, des palpitations, des étourdissements, qui voient flou ou souffrent de douleurs thoraciques (voir également **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités, Hypertension**).

Élévation du cholestérol sérique

Une augmentation cliniquement pertinente du cholestérol sérique total a été observée chez 5,3 % des patients traités par la venlafaxine et chez 0,0 % des patients sous placebo traités pendant au moins 3 mois dans les diverses études contrôlées par placebo sur le traitement des troubles dépressifs majeurs (voir **EFFETS INDÉSIRABLES, Variation des paramètres de laboratoire, Élévation du cholestérol sérique**).

Cadrement avec les résultats ci-dessus, une augmentation du cholestérol-HDL (C-HDL), du cholestérol-LDL (C-LDL) et du rapport global cholestérol total/cholestérol-HDL a été observée dans les essais cliniques contrôlés par placebo sur le traitement de l'anxiété sociale et du trouble panique.

Il faut donc songer à mesurer les taux de cholestérol (ce qui inclut un bilan lipidique complet, c.-à-d. le dosage du cholestérol et de ses fractions, et l'évaluation des facteurs de risque du patient) chez les patients sous venlafaxine, en particulier chez ceux qui suivent un traitement au long cours.

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables du médicament

Les essais cliniques étant menés dans des conditions très spécifiques, il se peut que l'incidence d'effets indésirables observée dans ces circonstances ne reflète pas les taux observés dans la pratique. Pareille incidence ne doit donc pas être comparée à l'incidence d'effets indésirables d'un autre médicament dans d'autres essais cliniques. Les renseignements que fournissent les essais cliniques sur les effets secondaires d'un médicament donné sont utiles pour identifier les effets indésirables associés à un agent et en estimer l'incidence.

Effets indésirables courants

Les manifestations indésirables les plus fréquemment associées à l'utilisation du chlorhydrate de venlafaxine en capsules à libération prolongée (incidence égale à 5 % ou plus) et non observées avec une incidence équivalente chez les patients traités par le placebo durant les essais sur la dépression (c.-à-d. une incidence dans le groupe venlafaxine équivalant à au moins le double de

celle constatée dans le groupe placebo), sont les suivantes (d'après le tableau 4 — effets dont l'incidence a été de 2 %) : rêves anormaux, anorexie, étourdissements, xérostomie, nausées, nervosité, somnolence, transpiration, tremblements et troubles de l'éjaculation ou perturbation de l'orgasme chez l'homme.

Les manifestations indésirables les plus fréquemment associées à l'utilisation du chlorhydrate de venlafaxine en capsules à libération prolongée durant les essais sur l'anxiété généralisée ont été les suivantes (d'après le tableau 5A — effets dont l'incidence a été de 2 %) : nausées, xérostomie, anorexie, troubles de l'éjaculation, constipation, transpiration, troubles de la vue, impuissance chez l'homme, vasodilatation, étourdissements, somnolence, baisse de la libido, rêves anormaux, bâillements et tremblements.

Les manifestations indésirables suivantes se sont non seulement produites chez au moins 5 % des patients ayant reçu du chlorhydrate de venlafaxine en capsules à libération prolongée durant les essais sur l'anxiété sociale, mais elles sont survenues au moins deux fois plus souvent chez ces patients que chez ceux ayant reçu un placebo dans le cadre de 4 essais contrôlés d'une durée de 12 semaines sur le traitement de l'anxiété sociale (tableau 6A) : asthénie, nausées, anorexie, constipation, insomnie, xérostomie, somnolence, étourdissements, nervosité, diminution de la libido, tremblements, bâillements, transpiration, troubles de la vue, troubles de l'éjaculation, impuissance et anorgasmie chez l'homme et la femme. Les manifestations indésirables suivantes se sont non seulement produites chez au moins 5 % des patients ayant reçu quelque dose de chlorhydrate de venlafaxine en capsules à libération prolongée durant un essai de 6 mois sur l'anxiété sociale, mais elles sont survenues au moins deux fois plus souvent chez ces patients que chez ceux ayant reçu le placebo (tableau 6B) : asthénie, vasodilatation, anorexie, constipation, nausées, étourdissements, xérostomie, diminution de la libido, nervosité, paresthésie, somnolence, tremblements, secousses musculaires, pharyngite, bâillements, transpiration, troubles de la vue, troubles de l'éjaculation et impuissance chez l'homme et dysménorrhée chez la femme.

Les effets indésirables suivants sont ceux qui se sont produits chez au moins 5 % des patients ayant reçu du chlorhydrate de venlafaxine en capsules à libération prolongée dans le cadre des essais sur le trouble panique et dont la fréquence a été deux fois supérieure à celle observée chez les patients ayant reçu le placebo (tableau 7) : anorexie, constipation, xérostomie, somnolence, tremblements, éjaculation anormale chez l'homme et transpiration.

Effets indésirables ayant entraîné l'interruption du traitement dans les essais cliniques

Douze pour cent (88/705) des patients traités par le chlorhydrate de venlafaxine en capsules à libération prolongée dans les essais de phases II et III sur la dépression ont abandonné le traitement en raison d'effets indésirables. Environ 18 % des 1381 patients ayant reçu de la venlafaxine sous forme de capsules à libération prolongée pendant un maximum de 8 semaines lors d'essais cliniques contrôlés par placebo sur l'anxiété généralisée ont abandonné le traitement en raison d'effets indésirables, comparativement à 12 % des 555 patients traités par placebo dans ces études. Environ 14 % des 562 patients ayant reçu du chlorhydrate de venlafaxine en capsules à libération prolongée pendant un maximum de 12 semaines dans 4 essais cliniques contrôlés par placebo sur l'anxiété sociale ont abandonné le traitement en raison de manifestations indésirables, comparativement à 5 % des 566 patients traités par placebo dans ces essais. Environ 20 % des 257 patients ayant reçu du chlorhydrate de venlafaxine en capsules à libération prolongée pendant

6 mois dans un essai clinique contrôlé par placebo sur l'anxiété sociale ont abandonné le traitement en raison d'effets indésirables, comparativement à 7 % des 129 patients ayant reçu le placebo dans ladite étude. Les manifestations les plus fréquentes (≥ 1 %) considérées comme liées au médicament et ayant mené à l'arrêt du traitement dans les 5 études (c.-à-d. les manifestations associées à l'arrêt du traitement qui se sont produites à peu près 2 fois plus souvent chez les patients traités par la venlafaxine que chez ceux traités par le placebo) figurent dans le tableau 3.

TABLEAU 3 — POURCENTAGE D'EFFETS INDÉSIRABLES AYANT MENÉ À L'INTERRUPTION DU TRAITEMENT.

	Venlafaxine en capsules à libération prolongée Dépression (n = 705)	Placebo Dépression (n = 285)	Venlafaxine en capsules à libération prolongée Anxiété généralisée (n = 1381)	Placebo Anxiété généralisée (n = 555)	Venlafaxine en capsules à libération prolongée Anxiété (n = 819)	Placebo Anxiété (n = 695)
SNC						
Somnolence	2	< 1	3	< 1	2	< 1
Insomnie	< 1	< 1	3	< 1	2	< 1
Étourdissements	2	1	4	2	2	< 1
Nervosité	< 1	1	2	< 1	< 1	0
Anxiété	< 1	< 1	1#	1	< 1	< 1
Tremblements	< 1	< 1	1	0	< 1	< 1
Gastro-intestinal						
Xérostomie	< 1	0	2	< 1	< 1	< 1
Anorexie	< 1	< 1	< 1	< 1	< 1	< 1
Nausées	4	< 1	8	< 1	3	< 1
Vomissements	1	0	1	< 1	< 1	0
Géno-urinaire						
Éjaculation anormale*	< 1	< 1	< 1	0	< 1	0
Impuissance*	0	0	< 1	0	2	0
Autre						
Céphalées	2#	1	3	< 1	1	< 1
Asthénie	< 1	1	3	< 1	2	< 1
Transpiration	< 1	0	2	< 1	< 1	< 1

*: Pourcentage établi d'après le nombre de sujets masculins.

: Taux associé au traitement actif supérieur à 1 %, mais inférieur au double du taux observé avec le placebo.

Incidence dans les essais contrôlés

Le tableau 4 ci-après énumère les manifestations indésirables dont l'incidence, moins élevée chez les patients sous placebo, a été de 2 % ou plus chez les patients déprimés traités par la venlafaxine.

Venlafaxine en capsules à libération prolongée : Les patients ont participé à des essais contrôlés par placebo d'une durée de 8 à 12 semaines dans lesquels la posologie s'étalait de 75 à 225 mg/jour.

Le classement des manifestations indésirables a été fait d'après une terminologie normalisée, basée sur le dictionnaire COSTART.

Le prescripteur doit savoir que les fréquences signalées avec l'emploi de la venlafaxine en capsules à libération prolongée ne peuvent être comparées avec les valeurs provenant des autres études cliniques sur la venlafaxine, dans lesquelles traitements, utilisation et chercheurs étaient différents. Toutefois, les valeurs mentionnées pour le chlorhydrate de venlafaxine en capsules à libération prolongée lui permettront d'évaluer la contribution relative des facteurs

médicamenteux et non médicamenteux au taux d'incidence d'effets secondaires dans la population à l'étude.

TABLEAU 4 — INCIDENCE (%)¹ DES MANIFESTATIONS INDÉSIRABLES APPARUES PENDANT LE TRAITEMENT LORS D'ESSAIS CLINIQUES CONTRÔLÉS PAR PLACEBO MENÉS CHEZ DES PATIENTS DÉPRIMÉS.

Appareil ou système	Terme utilisé de préférence	Venlafaxine en capsules à libération prolongée (n = 357)	Placebo (n = 285)
Organisme entier	Céphalées	26#	33
	Asthénie	8	7
	Infection	6#	9
	Frissons	< 1	1
Cardiovasculaire	Vasodilatation	4	2
	Hausse de la TA/hypertension	4	1
	Tachycardie	< 1	< 1
Dermatologie	Transpiration	14	3
	Éruptions cutanées	1	1
Gastro-intestinal	Nausées	31	12
	Constipation	8	5
	Anorexie	8	4
	Diarrhée	8#	9
	Vomissements	4	2
	Dyspepsie	7#	9
	Flatulences	4	3
Métabolisme	Diminution pondérale	3	0
Nerveux	Somnolence	17	8
	Xérostomie	12	6
	Étourdissements	20	9
	Insomnie	17	11
	Nervosité	10	5
	Anxiété	2#	5
	Tremblements	5	2
	Rêves anormaux	7	2
	Hypertonie	1	0
	Paresthésie	3	1
	Diminution de la libido	3	< 1
	Agitation	3	1
	Dépression	3	< 1
	Pensées anormales	< 1	1
Respiratoire	Pharyngite	7	6
	Bâillements	3	0
Organes des sens	Troubles de la vue	4	< 1
	Dysgueusie	1	< 1
Génito-urinaire	Troubles de l'éjaculation / perturbation de l'orgasme	16 ²	< 1 ²
	Impuissance	4 ²	< 1 ²
	Anorgasmie	3 ³	< 1 ³
	Pollakiurie	1	1
	Troubles de la miction	< 1	0

1 Comprend les manifestations signalées par au moins 2 % des patients traités par la venlafaxine en capsules à libération prolongée, lesquelles ont été arrondies au pourcentage le plus proche. Les manifestations dont l'incidence observée avec la venlafaxine en capsules à libération prolongée était égale ou inférieure à l'incidence observée avec le placebo comprennent les réactions suivantes : anxiété, blessure accidentelle, bronchite, céphalée, diarrhée, dorsalgie, douleur, douleur abdominale, dysménorrhée, dyspepsie, infection, palpitations, rhinite, sinusite et syndrome grippal.

Incidence associée au médicament actif supérieure à 2 %, mais inférieure à l'incidence associée au placebo.

2 Incidence établie d'après le nombre de sujets masculins (Chlorhydrate de venlafaxine en capsules à libération prolongée : n = 126, Placebo : n = 108).

3 Incidence établie d'après le nombre de sujets féminins (Chlorhydrate de venlafaxine en capsules à libération prolongée : n = 231, Placebo : n = 177).

Rapport entre les manifestations indésirables et la dose

Les tableaux 5A et 5B ci-dessous présentent les effets indésirables dont l'incidence, plus élevée que celle observée avec le placebo, a atteint 2 % ou plus chez des patients anxieux traités par du chlorhydrate de venlafaxine en capsules à libération prolongée.

TABLEAU 5A — INCIDENCE (%) D'EFFETS INDÉSIRABLES SURVENUS AU COURS D'ESSAIS CONTRÔLÉS PAR PLACEBO MENÉS EN AMÉRIQUE DU NORD (210 US, 214 US ET 218 US) SUR LES EFFETS DE LA VENLAFAXINE EN CAPSULES À LIBÉRATION PROLONGÉE CHEZ DES PATIENTS SOUFFRANT D'ANXIÉTÉ GÉNÉRALISÉE^{1,2} (8 À 12 SEMAINES, DOSES DE 75 À 225 mg).

Système ou appareil Terme utilisé de préférence	Venlafaxine en capsules à libération prolongée (n = 600)	Placebo (n = 328)
Organisme entier		
Asthénie	16	10
Blessure accidentelle	5	4
Fièvre	3	2
Frissons	3	< 1
Cardiovasculaire		
Vasodilatation	8	3
Hypertension	4	3
Tachycardie	3	2
Digestif		
Nausées	46	18
Xérostomie	24	9
Diarrhée	16	13
Anorexie	13	3
Constipation	12	6
Vomissements	7	4
Flatulences	3	2
Nerveux		
Étourdissements	27	13
Somnolence	24	11
Insomnie	24	15
Nervosité	13	8
Diminution de la libido	6	3
Rêves anormaux	6	3
Tremblements	5	2
Hypertonie	4	3
Paresthésie	3	2
Pensées anormales	3	2
Secousses musculaires	3	< 1
Trismus	2	< 1
Confusion	2	< 1
Respiratoire		
Bâillements	5	< 1
Augmentation de la toux	4	3
Peau et annexes		
Transpiration	12	2
Organe des sens		
Troubles de la vue	8	1
Génito-urinaire		
Trouble de l'éjaculation/perturbation		

Système ou appareil Terme utilisé de préférence	Venlafaxine en capsules à libération prolongée (n = 600)	Placebo (n = 328)
de l'orgasme (hommes) ³	15	0
Anorgasmie (hommes) ³	4	< 1
(femmes) ⁴	5	< 1
Pollakiurie	3	0
Impuissance (hommes) ³	4	2
Troubles de la miction	6	< 1
Troubles menstruels (femmes) ⁴	2	0
	3	2

1 Incidence, arrondie au pourcentage le plus proche, des manifestations signalées par au moins 2 % des patients traités par la venlafaxine en capsules à libération prolongée, à l'exception des réactions suivantes, survenues aussi souvent ou plus souvent avec le placebo : acouphène, agitation, anxiété, arthralgie, céphalée, dépression, dorsalgie, douleur, douleur abdominale, douleur cervicale, dyspepsie, éruptions cutanées, infection, migraine, myalgie, palpitations, pharyngite, rhinite, sinusite, syndrome grippal et thoracalgie.

2 L'entrée « < 1 % » signifie « supérieur à zéro mais inférieur à 1 % ».

3 Incidence établie d'après le nombre de sujets masculins (Chlorhydrate de venlafaxine en capsules à libération prolongée : n = 242, Placebo : n = 131)

4 Incidence établie d'après le nombre de sujets féminins (Chlorhydrate de venlafaxine en capsules à libération prolongée : n = 358, Placebo : n = 197)

TABLEAU 5B — INCIDENCE (%) DES MANIFESTATIONS INDÉSIRABLES SURVENUES LORS D'UN ESSAI (378 EU, 24 SEMAINES) AYANT COMPARÉ LES EFFETS DE DIVERSES DOSES DE VENLAFAXINE ADMINISTRÉES CHEZ DES PATIENTS SOUFFRANT D'ANXIÉTÉ GÉNÉRALISÉE^{1,2}.

Système ou appareil Terme utilisé de préférence	VENLAFAXINE EN CAPSULES À LIBÉRATION PROLONGÉE			
	Placebo (n = 130)	37,5 mg (n = 140)	75 mg (n = 134)	150 mg (n = 137)
Organisme entier				
Blessure accidentelle	4	5	5	7
Asthénie	9	1	3	12
Dorsalgie	5	7	5	5
Thoracalgie	2	5	2	2#
Kyste	0	1	2	0
Syndrome grippal	6	6	5	7
Céphalées	6	8	4	25
Infection	4	9	5	12
Syndrome de sevrage	0	0	0	2
Cardiovasculaire				
Hypertension	2	1	2	5
Migraine	1	4	2#	2#
Tachycardie	0	0	2#	2
Vasodilatation	2#	4	2#	4
Digestif				
Anorexie	2#	4	2#	3
Constipation	5	8	13	15
Diarrhée	8	8	7	10
Xérostomie	4	6	13	17
Dyspepsie	5	4	6	3
Nausées	14	22	34	42
Vomissements	6	5	8	7
Locomoteur				
Arthralgie	4	4	5	2#
Myalgie	2#	1	< 1	3

Système ou appareil Terme utilisé de préférence	VENLAFAXINE EN CAPSULES À LIBÉRATION PROLONGÉE			
	Placebo (n = 130)	37,5 mg (n = 140)	75 mg (n = 134)	150 mg (n = 137)
Ténosynovite	< 1	2	0	0
Nerveux				
Rêves anormaux	2#	4	6	3
Anxiété	6	5	2#	7
Dépersonnalisation	< 1	< 1	< 1	2
Dépression	2#	4	2	< 1
Étourdissements	14	15	22	31
Hypertonie	< 1	3	2#	3
Insomnie	10	7	12	15
Diminution de la libido	< 1	3	2#	4
Nervosité	2#	4	3	3
Paresthésie	2	1	2	10
Somnolence	4	1	6	7
Pensées anormales	0	2	0	0
Tremblements	0	2	4	4
Vertiges	< 1	2	2	0
Respiratoire				
Bronchite	< 1	3	2#	4
Augmentation de la toux	2#	3	3	2
Dyspnée	2#	1	2	0
Rhinite	2#	4	4	3
Sinusite	< 1	4	5	4
Bâillements	0	0	2	5
Peau et annexes				
Eczéma	< 1	2	2#	2#
Éruptions cutanées	2#	< 1	3	2
Transpiration	5	9	11	18
Organes des sens				
Troubles de la vue	2#	< 1	8	4
Conjonctivite	0	4	2#	2#
Mydriase	0	< 1	< 1	2
Acouphène	< 1	4	4	3
Génito-urinaire				
Troubles de l'éjaculation/perturbation de l'orgasme (hommes) ³	0	1	0	2
Anorgasmie (hommes) ³	0	2	0	8
(femmes) ⁴	0	0	0	2
Dysménorrhée (femmes) ⁴	3	4	1	1
Dysurie	0	< 1	2	2#
Impuissance (hommes) ³	0	2	2	3
Ménorragie (femmes) ⁴	0	3	1	2
Pollakiurie	2#	2	< 1	2#

1 Incidence, arrondie au pourcentage le plus proche, des manifestations signalées par au moins 2 % des patients de n'importe quel groupe sous venlafaxine en capsules à libération prolongée et à une fréquence supérieure à celle du groupe correspondant sous placebo. # Indique que l'incidence est inférieure à 2 % mais qu'elle est arrondie à 2 %.

2 L'entrée « < 1 % » signifie « supérieur à zéro mais inférieur à 1 % ».

3 Incidence établie d'après le nombre de sujets masculins (Chlorhydrate de venlafaxine en capsules à libération prolongée : n = 60 (37,5 mg), 51 (75 mg), 48 (150 mg) ; Placebo : n = 54).

4 Incidence établie d'après le nombre de sujets féminins (Chlorhydrate de venlafaxine en capsules à libération prolongée : n = 80 (37,5 mg), 83 (75 mg), 89 (150 mg) ; Placebo : n = 76).

Les tableaux 6A et 6B ci-après présentent les manifestations indésirables dont l'incidence, moins élevée avec le placebo, a été de 2 % ou plus chez les patients traités par la venlafaxine lors d'essais d'une durée de 12 semaines et de 6 mois menés chez des sujets souffrant d'anxiété sociale.

TABLEAU 6A — INCIDENCE (%) DES MANIFESTATIONS INDÉSIRABLES SURVENUES PENDANT LE TRAITEMENT PAR LA VENLAFAXINE EN CAPSULES À LIBÉRATION PROLONGÉE AU COURS D'ESSAIS DE COURTE DURÉE (12 SEMAINES, POSOLOGIE : 75 À 225 mg) CONTRÔLÉS PAR PLACEBO (387 EU/CA, 388 EU, 392 US ET 393 US) MENÉS AUPRÈS DE PATIENTS SOUFFRANT D'ANXIÉTÉ SOCIALE^{1,2}.

Système ou appareil Terme utilisé de préférence	Venlafaxine en capsules à libération prolongée (n = 562)	Placebo (n = 566)
Organisme entier		
Asthénie	19	8
Douleur abdominale	6	4
Blessure accidentelle	4	3
Cardiovasculaire		
Hypertension	5	3
Palpitations	3	2#
Vasodilatation	2	1
Digestif		
Nausées	30	9
Anorexie	15	2
Constipation	9	3
Diarrhée	7	5
Dyspepsie	6	5
Vomissements	4	2
Métabolisme et nutrition		
Perte pondérale	3	< 1
Nerveux		
Insomnie	23	8
Somnolence	18	7
Xérostomie	15	4
Étourdissements	15	8
Diminution de la libido	9	2
Nervosité	9	4
Tremblements	6	2#
Anxiété	6	4
Agitation	3	1
Rêves anormaux	3	1
Pensées anormales	2	< 1
Secousses musculaires	2	0
Troubles du sommeil	2#	< 1
Trismus	2#	0
Respiratoire		
Bâillements	7	< 1
Sinusite	2#	1
Peau		
Transpiration	15	4
Organes des sens		
Troubles de la vue	5	1
Acouphène	2#	< 1
Génito-urinaire		

Système ou appareil Terme utilisé de préférence	Venlafaxine en capsules à libération prolongée (n = 562)		Placebo (n = 566)
Troubles de l'éjaculation/perturbation de l'orgasme (hommes) ³	12		< 1
(femmes) ⁴	2#		< 1
Impuissance ³	7		2#
Anorgasmie (hommes) ³	7		< 1
(femmes) ⁴	4		0
Troubles menstruels ⁴	2#		1
Pollakiurie	2#		< 1

- 1 Incidence, arrondie au pourcentage le plus proche, des manifestations signalées par au moins 2 % des patients de n'importe quel groupe sous venlafaxine en capsules à libération prolongée et à une fréquence supérieure à celle du groupe correspondant sous placebo. # Indique que l'incidence est inférieure à 2 % mais qu'elle est arrondie à 2 %.
- 2 L'entrée « < 1 % » signifie « supérieur à zéro mais inférieur à 1 % ».
- 3 Pourcentage établi d'après le nombre de sujets masculins (Chlorhydrate de venlafaxine en capsules à libération prolongée n = 308 ; Placebo n = 284).
- 4 Pourcentage établi d'après le nombre de sujets féminins (Chlorhydrate de venlafaxine en capsules à libération prolongée n = 254; Placebo n = 282).

TABLEAU 6B — INCIDENCE (%) DES MANIFESTATIONS INDÉSIRABLES SURVENUES PENDANT LE TRAITEMENT PAR LA VENLAFAXINE EN CAPSULES À LIBÉRATION PROLONGÉE AU COURS D'UN ESSAI DE LONGUE DURÉE (6 MOIS, POSOLOGIE : 75 À 225 mg) CONTRÔLÉ PAR PLACEBO (390 US) MENÉ AUPRÈS DE PATIENTS SOUFFRANT D'ANXIÉTÉ SOCIALE^{1,2}.

Système ou appareil Terme utilisé de préférence	Venlafaxine en capsules à libération prolongée		Placebo (n = 129)
	75 mg (n = 128)	150-225 mg (n = 129)	
Organisme entier			
Réaction allergique	< 1	2#	< 1
Asthénie	25	19	11
Dorsalgie	9	5	8
Thoracalgie	3	2	0
Fièvre	3	0	2
Syndrome grippal	9	4	6
Céphalées	57	45	43
Douleur	9	5	7
Cardiovasculaire			
Hypertension	3	7	4
Palpitations	3	4	< 1
Hypotension orthostatique	2#	< 1	0
Vasodilatation	2	5	2
Digestif			
Anorexie	19	22	3
Constipation	8	9	2
Diarrhée	13	9	10
Dyspepsie	11	12	11
Dysphagie	0	2	0
Flatulences	3	4	2#
Nausées	37	34	10
Vomissements	5	4	3
Hématopoïétique et lymphatique			
Ecchymoses	< 1	2	0
Métabolisme et nutrition			
Hyperlipémie	2#	0	0

Système ou appareil Terme utilisé de préférence	Venlafaxine en capsules à libération prolongée		Placebo (n = 129)
	75 mg (n = 128)	150-225 mg (n = 129)	
Gain pondéral	2	< 1	< 1
Locomoteur			
Crampes dans les jambes	2#	< 1	0
Nerveux			
Rêves anormaux	3	4	< 1
Agitation	3	2#	2#
Amnésie	2#	< 1	0
Apathie	< 1	2#	0
Dépersonnalisation	2	< 1	0
Étourdissements	24	19	12
Xérostomie	23	19	6
Insomnie	26	30	16
Diminution de la libido	5	10	2
Augmentation de la libido	2#	0	< 1
Nervosité	10	14	6
Paresthésie	4	6	2#
Troubles du sommeil	0	2#	< 1
Somnolence	24	29	14
Tremblements	2	7	2#
Secousses musculaires	2	5	< 1
Vertiges	< 1	2#	0
Respiratoire			
Asthme	2#	2	0
Dyspnée	2#	< 1	0
Pharyngite	11	9	5
Rhinite	13	6	7
Infections des voies respiratoires supérieures	8	5	7
Bâillements	5	12	0
Peau			
Dermatite de contact	0	2	0
Éruptions cutanées	5	< 1	3
Transpiration	10	12	2
Urticaire	< 1	2	0
Organes de sens			
Troubles de la vue	3	7	3
Conjonctivite	< 1	2	0
Mydriase	2#	4	0
Dysgueusie	0	2#	< 1
Acouphène	0	2	< 1
Géno-urinaire			
Pollakiurie	0	2#	< 1
Troubles de la miction	2#	2#	0
Urines anormales	0	2#	0
Troubles de l'éjaculation/de l'orgasme (hommes) ³	12	18	1
(femmes) ⁴	0	2	0
Aménorrhée ⁴	0	4	0
Anorgasmie (hommes) ³	0	3	0
(femmes) ⁴	0	4	0
Dysménorrhée ⁴	13	12	5
Impuissance ³	3	8	0

Système ou appareil Terme utilisé de préférence	Venlafaxine en capsules à libération prolongée		Placebo (n = 129)
	75 mg (n = 128)	150-225 mg (n = 129)	
Troubles menstruels ⁴	0	2	0
Métrorragie ⁴	3	0	0
Grossesse inintentionnelle ⁴	2#	0	0
Spasmes utérins ⁴	2#	0	0

1 Incidence, arrondie au pourcentage le plus proche, des manifestations signalées par au moins 2 % des patients de n'importe quel groupe sous venlafaxine en capsules à libération prolongée et à une fréquence supérieure à celle du groupe correspondant sous placebo. # Indique que l'incidence est inférieure à 2 % mais qu'elle est arrondie à 2 %.

2 L'entrée « < 1 % » signifie « supérieur à zéro mais inférieur à 1 % ».

3 Pourcentage établi d'après le nombre de sujets masculins (Chlorhydrate de venlafaxine en capsules à libération prolongée 75 mg, n = 67, 150-225 mg, n = 79 et placebo, n = 73).

4 Pourcentage établi d'après le nombre de sujets féminins (Chlorhydrate de venlafaxine en capsules à libération prolongée 75 mg, n = 61, 150-225 mg, n = 50 et placebo, n = 56).

Le tableau 7 ci-après présente les effets indésirables survenus chez ≥ 2 % des patients ayant reçu de la venlafaxine dans le cadre des essais sur le trouble panique et dont la fréquence a été supérieure à celle observée chez les patients ayant reçu le placebo.

TABLEAU 7 — INCIDENCE (%) DES EFFETS INDÉSIRABLES OBSERVÉS DURANT LE TRAITEMENT CHEZ LES PATIENTS AYANT REÇU DU CHLORHYDRATE DE VENLAFAXINE EN CAPSULES À LIBÉRATION PROLONGÉE POUR LE TRAITEMENT DU TROUBLE PANIQUE DANS LE CADRE DES ESSAIS CLINIQUES À COURT TERME (10 À 12 SEMAINES, PLAGE POSOLOGIQUE DE 37,5 À 225 mg) 391-CA/EU, 353-US/CA, 398-EU ET 399-AC CONTRÔLÉS PAR PLACEBO^{1,2}.

Système ou appareil Terme utilisé de préférence	Capsules de chlorhydrate de venlafaxine à libération prolongée (n = 1001)	Placebo (n = 662)
Organisme entier		
Asthénie	10	8
Appareil cardiovasculaire		
Hypertension	4	3
Vasodilatation	3	2
Tachycardie*	2	< 1
Appareil digestif		
Nausées	21	14
Xérostomie	12	6
Constipation	9	3
Anorexie	8	3
Système nerveux		
Insomnie	17	9
Somnolence	12	6
Étourdissements	11	10
Tremblements	5	2
Diminution de la libido	4	2
Vertiges	2	1
Peau		
Transpiration	10	2
Appareil génito-urinaire		
Éjaculation anormale (hommes) ³	7	< 1
Impuissance (hommes) ³	4	< 1
Anorgasmie (hommes) ³	2	0

- 1 Exception faite des effets indésirables survenus aussi souvent ou moins souvent chez les patients ayant reçu le chlorhydrate de venlafaxine à libération prolongée que chez les patients ayant reçu le placebo, à savoir : douleur abdominale, vue anormale, blessure accidentelle, anxiété, dorsalgie, diarrhée, dysménorrhée, dyspepsie, syndrome grippal, céphalées, infection, nervosité, douleur, paresthésie, pharyngite, éruptions cutanées, rhinite et vomissements.
 - 2 L'entrée « < 1 % » signifie « supérieur à zéro mais inférieur à 1 % ».
 - 3 Pourcentage établi d'après le nombre de sujets masculins (Chlorhydrate de venlafaxine en capsules à libération prolongée, n = 335, placebo n = 238).
- * Indique que l'incidence est inférieure à 2 % mais qu'elle est arrondie à 2 %.

Adaptation à certaines manifestations indésirables

Une adaptation considérable à certaines manifestations indésirables (p. ex., étourdissements et nausées) a été observée avec la poursuite du traitement lors d'études d'une durée de 12 semaines menées avant la commercialisation du chlorhydrate de venlafaxine en capsules à libération prolongée, adaptation qui était moins importante dans le cas d'autres manifestations (p. ex., troubles de l'éjaculation et xérostomie). Lors des études sur l'anxiété généralisée, l'incidence des nausées durant les semaines 1 et 2 a été de 28 % et 14 % chez les patients traités par le chlorhydrate de venlafaxine en capsules à libération prolongée, et de 6 % et 4 % chez les patients traités par le placebo, respectivement. L'incidence d'étourdissements durant les semaines 1 et 2 a été respectivement de 12 % et 6 % chez les patients traités par le chlorhydrate de venlafaxine en capsules à libération prolongée, et de 4 % et 4 % chez les patients traités par le placebo.

Symptômes associés à l'arrêt du traitement

L'arrêt brusque du traitement, tout comme la diminution soudaine ou graduelle de la dose, entraîne l'apparition de nouveaux symptômes, dont la fréquence augmente avec la dose et la durée du traitement. Les symptômes liés à l'arrêt du traitement sont notamment l'acouphène, l'agitation, l'agressivité, l'anorexie, l'anxiété, l'asthénie, les cauchemars, les céphalées, la confusion, les convulsions, la diarrhée, la dysphorie, les étourdissements, la fasciculation, la fatigue, l'hypomanie, l'incoordination, l'insomnie, les nausées, la nervosité, la paresthésie, la sensation de choc électrique, la somnolence, la transpiration, les troubles du sommeil, les troubles sensoriels (y compris la sensation de chocs électriques), les vertiges, les vomissements et la xérostomie.

Peu importe l'indication pour laquelle la venlafaxine a été prescrite, les symptômes ci-dessus doivent être recherchés à l'arrêt du traitement, de même que tout autre symptôme. La posologie doit être ajustée en fonction de la réaction clinique du patient en cas de symptômes intolérables apparaissant après une réduction de la dose ou l'arrêt du traitement (pour plus amples détails, voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Symptômes associés à l'arrêt du traitement et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Interruption du traitement par la venlafaxine**).

Modification des signes vitaux

L'administration de chlorhydrate de venlafaxine en capsules à libération prolongée lors d'essais sur la dépression menés avant la commercialisation pendant une durée maximale de 12 semaines a entraîné une augmentation moyenne du pouls d'environ 2 bpm, tandis qu'avec le placebo, la hausse n'a été que de 1 bpm. En ce qui a trait à la tension artérielle diastolique, la venlafaxine l'a fait augmenter de 0,7 à 0,9 mmHg en moyenne, tandis que le placebo l'a fait chuter de 0,5 à 1,4 mmHg en moyenne. L'administration de capsules de chlorhydrate de venlafaxine à libération prolongée pendant au plus 6 mois lors d'essais sur l'*anxiété généralisée* menés avant la commercialisation et contrôlés par placebo a entraîné une augmentation finale moyenne du pouls d'environ 2 bpm, comparativement à moins de 1 bpm avec le placebo.

L'administration de chlorhydrate de venlafaxine en capsules à libération prolongée pendant au plus 12 semaines lors de 4 essais sur l'anxiété sociale menés avant la commercialisation et contrôlés par placebo a entraîné une augmentation finale moyenne du pouls d'environ 3 bpm, comparativement à environ 1 bpm avec le placebo. L'administration de chlorhydrate de venlafaxine en capsules à libération prolongée pendant au plus 6 mois lors d'un essai sur l'anxiété sociale mené avant la commercialisation et contrôlé par placebo a entraîné une augmentation finale moyenne du pouls d'environ 2 bpm chez les patients ayant reçu 75 mg/j et d'environ 4 bpm chez les patients ayant pris 150 à 225 mg/jour, tandis qu'avec le placebo, la hausse n'a été que d'environ 2 bpm.

Le traitement par la venlafaxine dans les essais sur l'anxiété sociale a également été associé à une variation de la tension artérielle en décubitus (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hypertension soutenue**).

L'administration de chlorhydrate de venlafaxine en capsules à libération prolongée pendant au plus 12 semaines lors d'essais sur le trouble panique menés avant la commercialisation et contrôlés par placebo a entraîné une augmentation finale moyenne du pouls d'environ 1 bpm, comparativement à une diminution d'environ 1 bpm avec le placebo. Un effet dépendant de la dose a été observé dans les deux études à doses fixes. Dans une étude, aucune modification de la fréquence cardiaque moyenne n'a été observée chez les sujets ayant reçu 75 mg chlorhydrate de venlafaxine en capsules à libération prolongée ou le placebo, mais une hausse moyenne de 1 bpm a été constatée chez les sujets ayant reçu 150 mg chlorhydrate de venlafaxine en capsules à libération prolongée. Dans une autre étude, l'administration d'un placebo ou de chlorhydrate de venlafaxine en capsules à libération prolongée a entraîné une augmentation moyenne du pouls de moins de 1 bpm chez les patients ayant reçu 75 mg et d'environ 3 bpm chez les patients ayant pris 225 mg.

Le traitement par le chlorhydrate de venlafaxine dans les essais sur le trouble panique a également été associé à une variation de la tension artérielle en décubitus (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hypertension soutenue**).

Modification des paramètres biologiques – Cholestérol

Des cas d'augmentation cliniquement et statistiquement significative de la cholestérolémie ont été observés dans les essais cliniques sur le chlorhydrate de venlafaxine en capsules à libération prolongée (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Élévation du cholestérol sérique**).

L'emploi de capsules de chlorhydrate de venlafaxine à libération prolongée a été associé à une augmentation finale moyenne du taux de cholestérol sérique d'environ 1,5 mg/dL (0,0381 mmol/L), comparativement à une diminution finale moyenne de 7,4 mg/dL (0,1919 mmol/L) pour le placebo dans les essais sur le trouble dépressif majeur menés avant la commercialisation pendant 12 semaines au plus, et contrôlés par placebo.

L'administration de chlorhydrate de venlafaxine en capsules à libération prolongée pendant des périodes allant jusqu'à 8 semaines et 6 mois dans le cadre d'essais contrôlés par placebo menés

avant la commercialisation sur l'anxiété généralisée a été associée à une augmentation finale moyenne du cholestérol sérique d'environ 1,0 mg/dL (0,0247 mmol/L) et 2,3 mg/dL (0,0606 mmol/L) respectivement, tandis que les sujets sous placebo ont présenté une diminution finale moyenne de 4,9 mg/dL (0,1278 mmol/L) et de 7,7 mg/dL (0,1990 mmol/L) respectivement.

Des cas d'élévations du cholestérol sérique total, du cholestérol des lipoprotéines de haute densité (HDL), du cholestérol des lipoprotéines de basse densité (LDL) et du rapport global cholestérol total/HDL ont été observés pendant divers essais cliniques contrôlés par placebo portant sur l'anxiété sociale.

Il faut songer à mesurer les taux de cholestérol sérique (ce qui inclut un bilan lipidique complet, c.-à-d. le dosage du cholestérol et de ses fractions, et l'évaluation des facteurs de risque du patient), en particulier chez les patients qui suivent un traitement au long cours.

Les patients qui ont reçu des capsules de chlorhydrate de venlafaxine à libération prolongée pour le traitement de l'anxiété sociale dans le cadre de quatre essais contrôlés par placebo d'une durée maximale de 12 semaines menés avant la commercialisation ont présenté une augmentation finale moyenne du cholestérol sérique total d'environ 8,8 mg/dL (0,227 mmol/L), une augmentation moyenne du C-HDL de 2,3 mg/L (0,059 mmol/L) et une augmentation moyenne de 5,4 mg/dL (0,139 mmol/L) du C-LDL. Les patients qui ont reçu 75 mg/jour de chlorhydrate de venlafaxine en capsules à libération prolongée pendant tout au plus 6 mois dans le cadre d'un essai contrôlé par placebo mené avant la commercialisation sur l'anxiété sociale ont présenté une diminution finale moyenne du cholestérol sérique total d'environ 0,5 mg/dL (0,013 mmol/L), une diminution moyenne du C-HDL de 1,0 mg/dL (0,025 mmol/L) et une augmentation moyenne du C-LDL de 0,2 mg/dL (0,006 mmol/L). Les patients qui, dans la même étude et les mêmes circonstances, ont reçu des doses de 150 à 225 mg/jour ont présenté une augmentation finale moyenne du cholestérol sérique total d'environ 12,5 mg/dL (0,332 mmol/L), une augmentation moyenne du C-HDL de 1,0 mg/dL (0,026 mmol/L) et une augmentation du C-LDL de 8,2 mg/dL (0,213 mmol/L).

Les patients qui ont reçu des capsules de chlorhydrate de venlafaxine à libération prolongée pour le traitement du trouble panique dans le cadre d'essais contrôlés par placebo d'une durée maximale de 12 semaines menés avant la commercialisation ont présenté une augmentation finale moyenne du cholestérol sérique total d'environ 5,8 mg/dL (0,149 mmol/L), une augmentation moyenne du C-HDL de 1,9 mg/L (0,050 mmol/L) et une augmentation moyenne de 2,9 mg/dL (0,076 mmol/L) du C-LDL. Un effet dépendant de la dose sur le cholestérol sérique a été observé dans les 2 études à doses fixes. Dans une étude, une diminution moyenne de 2,9 mg/dL (0,07 mmol/L) a été observée chez les sujets ayant reçu un placebo, tandis que les patients ayant reçu 75 mg ou 150 mg de chlorhydrate de venlafaxine en capsules à libération prolongée présentaient respectivement une hausse moyenne de 2,1 mg/dL (0,05 mmol/L) et 5,1 mg/dL (0,13 mmol/L). Dans une autre étude, une diminution moyenne de 4,8 mg/dL (0,12 mmol/L) a été observée chez les sujets ayant reçu un placebo, tandis que les patients ayant reçu 75 mg ou 225 mg de chlorhydrate de venlafaxine en capsules à libération prolongée présentaient respectivement une hausse moyenne de 2,3 mg/dL (0,06 mmol/L) et 11,5 mg/dL (0,30 mmol/L).

Modifications électrocardiographiques

On a analysé les ÉCG de patients traités par le chlorhydrate de venlafaxine en capsules à libération prolongée (V) ou par un placebo (P) dans le cadre des essais cliniques à double insu suivants, contrôlés par placebo : essais de ≤ 6 mois sur l'anxiété généralisée ($n_V = 815$, $n_P = 379$) ; essai de ≤ 12 semaines sur l'anxiété sociale ($n_V = 593$, $n_P = 534$) ; essai de ≤ 12 semaines sur le trouble panique ($n_V = 661$, $n_P = 395$) ainsi que ceux de patients ayant participé à des essais cliniques contrôlés par placebo sur la dépression ($n_V = 357$, $n_P = 285$). La variation moyenne l'intervalle QT corrigé (QTc) par rapport à la valeur initiale était plus élevée chez les patients traités par le chlorhydrate de venlafaxine en capsules à libération prolongée que chez les patients traités par le placebo dans les essais sur la dépression, l'anxiété sociale et le trouble panique (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Maladie cardiaque**).

Des réductions moyennes de 3 à 6 ms de l'intervalle PR ont été associées au traitement par le chlorhydrate de venlafaxine en capsules à libération prolongée lors d'essais cliniques nord-américains sur l'anxiété généralisée ; ces réductions représentaient des différences statistiquement significatives par rapport à l'augmentations de 1 à 3 ms observée dans les groupes correspondants sous placebo. La portée clinique de ces changements n'est pas connue avec certitude.

Autres manifestations observées avant la commercialisation de la venlafaxine

Des doses multiples de chlorhydrate de venlafaxine en capsules à libération prolongée ont été administrées à 705 sujets lors d'études de phase III sur la dépression, à 1381 sujets lors d'études de phase III sur l'anxiété généralisée, à 819 sujets lors d'étude de phase III sur l'anxiété sociale et à 1314 sujets lors d'études de phase III sur le trouble panique. Les conditions de chacune de ces études et la durée de l'exposition à la venlafaxine étaient très variables d'un programme de mise au point à l'autre. En effet, ces deux programmes comprenaient (catégories se chevauchant) des études ouvertes et à double insu, des études contrôlées et d'autres non contrôlées, d'autres menées auprès de consultants externes, et enfin des études à doses fixes et à doses variables. Les manifestations indésirables associées à cette exposition ont été notées par des chercheurs cliniciens ayant chacun leur propre terminologie. Par conséquent, il est impossible de fournir une estimation significative de la proportion de sujets souffrant de ces manifestations indésirables sans d'abord regrouper ces dernières en un plus petit un nombre de catégories normalisées, rassemblant chacune des manifestations indésirables d'un même type.

Dans les énumérations qui suivent, les manifestations indésirables signalées ont été classifiées d'après une terminologie normalisée basée sur le dictionnaire COSTART. Par conséquent, la fréquence indiquée représente la proportion des 7212 patients ayant reçu des doses multiples de l'une des formes posologiques de venlafaxine et ayant subi ladite manifestation indésirable à au moins une occasion lors du traitement par la venlafaxine.

Toutes les manifestations signalées ont été incluses, à l'exception de celles déjà citées dans les tableaux 4 (dépression majeure), 5A (anxiété généralisée, Amérique du Nord), 5B (anxiété généralisée, essai 378 EU), 6A (anxiété sociale, essai à court terme), 6B (anxiété sociale, essai à long terme) et 7 (trouble panique) et de celles dont l'imputabilité à l'action du médicament était ténue. Dans les cas où le terme de COSTART était tellement général qu'il n'apportait aucun élément d'information utile, ce terme a été remplacé par une appellation plus pertinente. Il est

important de souligner que, même si une manifestation indésirable a été signalée durant le traitement par la venlafaxine, cela ne signifie pas pour autant que le traitement en est à l'origine.

Les manifestations indésirables ont ensuite été classifiées selon les systèmes et appareils de l'organisme et sont énumérées par ordre décroissant de fréquence, selon les définitions suivantes : les manifestations **fréquentes** sont celles qui sont survenues une fois ou plus chez au moins 1 patient sur 100 ; les manifestations **peu fréquentes** sont celles qui sont survenues chez moins de 1 patient sur 100, mais chez au moins 1 patient sur 1000 ; les manifestations **rare**s sont celles qui sont survenues chez moins de 1 patient sur 1000.

Organisme entier

Fréquentes : douleur sous-sternale.

Peu fréquentes : blessure délibérée, candidose, douleur pelvienne, malaises, œdème angioneurotique, œdème facial, réaction de photosensibilité, rigidité cervicale, surdosage, tentative de suicide.

Rares : anaphylaxie, appendicite, bactériémie, odeur corporelle, carcinome, cellulite, granulome, haleine fétide.

Appareil cardiovasculaire

Fréquentes : palpitations.

Peu fréquentes : angine de poitrine, arythmie, bradycardie, extrasystoles, hypotension, trouble vasculaire périphérique (surtout froideur des pieds ou des mains), syncope.

Rares : anévrisme aortique, arrêt cardiaque, artérite, arythmie sinusale, bigéminie, bloc AV du 1^{er} degré, bloc de branche, coronaropathie, fragilité des capillaires, hématome, hémorragie muco-cutanée, infarctus du myocarde, insuffisance cardiaque congestive, insuffisance veineuse, ischémie cérébrale, pâleur, prolongation de l'intervalle QT (QTc), thrombophlébite, trouble cardiovasculaire (y compris troubles de la valvule mitrale et troubles de circulation), varices.

Appareil digestif

Fréquentes : augmentation de l'appétit.

Peu fréquentes : bruxisme, candidose buccale, colite, dysphagie, éructation, gastrite, gastroentérite, gingivite, glossite, hémorragie rectale, hémorroïdes, méléna, œdème lingual, œsophagite, stomatite, ulcération buccale, ulcère gastro-intestinal.

Rares : distension abdominale, chéilite, cholécystite, cholélithiase, coloration anormale de la langue, douleur biliaire, duodénite, hématoméso, hémorragie gastro-intestinale, hémorragie gingivale, hépatite, hypertrophie des glandes salivaires, iléite, jaunisse, obstruction intestinale, parotidite, périodontite, ptyalisme, rectite, reflux gastro-œsophagien, selles molles, sensibilité hépatique, spasmes œsophagiens, trouble rectal.

Système endocrinien

Rares : galactorrhée, goitre, hyperthyroïdie, hypothyroïdie, nodule thyroïdien, thyroïdite.

Systèmes hématopoïétique et lymphatique

Peu fréquentes : anémie, hémorragie gastro-intestinale, leucocytose, leucopénie, lymphadénopathie, saignement muqueux, thrombocythémie.

Rares : augmentation du temps de saignement, basophilie, cyanose, éosinophilie, lymphocytose, myélome multiple, purpura, thrombocytopénie.

Métabolisme et nutrition

Fréquentes : augmentation du cholestérol sérique, œdème.

Peu fréquentes : augmentation de l'ALT, augmentation de l'AST, augmentation de la phosphatase alcaline, déshydratation, hypercholestérolémie, hyperglycémie, hyperlipémie, hypokaliémie, SIADH, soif.

Rares : augmentation de l'azote uréique du sang, augmentation de la créatinine, bilirubinémie, cicatrisation anormale, déshydratation, diabète sucré, glycosurie, goutte, hémochromatose, hypercalciurie, hyperkaliémie, hyperphosphatémie, hyperuricémie, hypocholestérolémie, hypoglycémie, hyponatrémie, hypophosphatémie, hypoprotéinémie, intolérance à l'alcool, urémie.

Appareil locomoteur

Peu fréquentes : arthrite, arthrose, bursite, épérons osseux, myasthénie.

Rares : crampes musculaires, douleurs osseuses, fasciite plantaire, fracture pathologique, myopathie, ostéoporose, ostéosclérose, polyarthrite rhumatoïde, raideurs musculosquelettiques, rupture d'un tendon, spasmes musculaires.

Système nerveux

Fréquentes : hypoesthésie.

Peu fréquentes : acathisie/nervosité psychomotrice, anomalies de la parole, ataxie, convulsions, euphorie, hallucinations, hostilité, hyperesthésie, hyperkinésie, hypotonie, idéation suicidaire, incoordination, labilité émotionnelle, myoclonie, neuropathie, névralgie, paresthésie péri-buccale, psychose, réaction maniaque, stimulation du SNC, stupeur, syndrome sérotoninergique.

Rares : anomalies ou changements de comportement, trouble d'adaptation, akinésie, abus d'alcool, aphasie, bradykinésie, syndrome buccolingual, accident cérébrovasculaire, convulsion, sensation d'ébriété, perte de conscience, idées délirantes, démence, dystonie, augmentation de l'énergie, paralysie faciale, anomalies de la démarche, syndrome de Guillain-Barré, idées d'homicide, hyperchlorhydrie, hystérie, troubles du contrôle des impulsions, hypokinésie, mal des transports, névrite, nystagmus, réaction paranoïaque, parésie, parésie, dépression psychotique, diminution des réflexes, augmentation des réflexes, torticolis.

Appareil respiratoire

Peu fréquentes : altération de la voix, congestion pulmonaire, épistaxis, hyperventilation, laryngisme, laryngite, pneumonie.

Rares : atélectasie, apnée du sommeil, embolie pulmonaire, hémoptysie, hoquet, hypoventilation, hypoxie, œdème du larynx, pleurésie, présence accrue de crachats.

Peau et annexes

Fréquentes : prurit.

Peu fréquentes : acné, alopecie, éruption maculopapuleuse, peau sèche, psoriasis.

Rares : atrophie cutanée, coloration anormale de la peau, coloration anormale des cheveux, dermatite exfoliative, dermatite lichéniforme, diminution de la transpiration, éruption pétéchiale, éruption pustuleuse, éruption vésiculobulleuse, érythème noueux, furonculose, hirsutisme, hypertrophie cutanée, leucodermie, miliaire, ongles cassants, séborrhée, stries cutanées.

Organes des sens

Peu fréquentes : agueusie, diplopie, douleur oculaire, otite moyenne, parosmie, photophobie, sécheresse des yeux.

Rares : anomalie du champ visuel, blépharite, cataracte, chromatopsie, diminution du réflexe pupillaire, exophtalmie, glaucome, hémorragie oculaire, hémorragie rétinienne, hémorragie sous-conjonctivale, hyperacousie, kératite, labyrinthite, lésion cornéenne, myosis, œdème conjonctival, œdème papillaire, otite externe, sclérite, surdité, troubles du corps vitré, uvéite.

Appareil génito-urinaire

Fréquentes : dysfonction érectile.

Peu fréquentes : albuminurie, anomalie de la fonction rénale, calculs rénaux, cystite, douleur mammaire, douleur rénale, hématurie, leucorrhée,* nycturie, hémorragie vaginale*, incontinence urinaire, miction impérieuse, polyurie, pyurie, rétention urinaire, trouble de la prostate (prostatite, hypertrophie de la prostate et irritabilité prostatique comprises), vaginite*.

Rares : anurie, avortement,* balanite*, cervicite,* cristallurie calcique, douleur cystique, écoulement mammaire, endométriose, engorgement mammaire, gynécomastie,* hémorragie utérine,* hypertrophie mammaire, hypoménorrhée, kyste ovarien,* lactation chez la femme*, mastite,* mastose sclérokystique,* ménopause,* oligurie, orchite, priapisme,* pyélonéphrite, salpingite,* sécheresse vaginale, urolithiase.

** Fréquence basée selon le nombre de sujets masculins ou féminins, selon le cas.*

Effets indésirables signalés après la commercialisation

D'autres manifestations indésirables s'étant produites durant un traitement par la venlafaxine et qui sont peut-être sans rapport avec ce traitement ont été signalées depuis la mise sur le marché de la venlafaxine. Certaines de ces réactions sont énumérées ci-dessous.

Organisme entier : anaphylaxie, anomalies congénitales, manifestations évoquant le syndrome malin des neuroleptiques (y compris le cas d'un garçon de 10 ans qui avait peut-être pris du méthylphénidate, a été traité, puis s'est rétabli), syndrome sérotoninergique.

Appareil cardiovasculaire : anomalies de l'ÉCG (comme la bigéminie, l'extrasystole ventriculaire, la fibrillation auriculaire, la fibrillation ventriculaire, la tachycardie supraventriculaire, la tachycardie ventriculaire et les torsades de pointes), arrêt cardiaque, hémorragie, infarctus du myocarde, insuffisance cardiaque congestive, thrombose veineuse profonde.

Appareil digestif : bruxisme, diarrhée, hémorragie gastro-intestinale, manifestations hépatiques (y compris élévation de la GGT, résultats anormaux de tests fonctionnels hépatiques non précisés; atteinte, insuffisance ou nécrose hépatique, hépatite fulminante ayant causé de rares cas de décès ; et stéatose du foie), pancréatite.

Système endocrinien : augmentation de la prolactine.

Systèmes hématopoïétique et lymphatique : agranulocytose, anémie aplasique, neutropénie, pancytopenie.

Métabolisme et nutrition : augmentation de la CPK, augmentation de la LDH, déshydratation, hépatite, perte de poids, syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique.

Appareil locomoteur : Rhabdomyolyse.

Système nerveux : agitation, anomalies de la démarche, catatonie, convulsions tonico-cloniques, délire, hypertonie musculaire, idéations et agissements agressifs (comprenant des sévices causés à autrui), mouvements involontaires, panique, paresthésie, sédation, sensations ressemblant à des chocs électriques (dans certains cas, après l'arrêt du traitement par la venlafaxine ou une diminution de la dose), symptômes extrapyramidaux (y compris dyskinésie, dyskinésie tardive, dystonie), syndrome malin des neuroleptiques.

Appareil respiratoire : Pneumopathie interstitielle (comprenant l'éosinophilie pulmonaire).

Peau et annexes : érythème polymorphe, nécrose épidermique/syndrome de Stevens-Johnson, transpiration (y compris sueurs nocturnes).

Organes des sens : acouphène, glaucome à angle fermé, hémorragie oculaire.

Appareil génito-urinaire : insuffisance rénale.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Interactions médicamenteuses importantes

- **Inhibiteurs de la monoamine-oxydase : voir CONTRE-INDICATIONS**

Aperçu

La venlafaxine ne se lie pas grandement aux protéines plasmatiques, aussi l'administration de cet agent à un patient qui prend un autre médicament fortement lié aux protéines ne devrait pas déplacer l'autre agent, ni par conséquent en augmenter les concentrations à l'état libre.

Aucune évaluation systématique n'a été menée sur le risque lié à l'emploi de la venlafaxine avec d'autres médicaments agissant sur le SNC. Par conséquent, il est conseillé de faire preuve de prudence dans les cas où une telle association médicamenteuse serait nécessaire.

Comme dans le cas de tout autre médicament, des interactions causées par divers mécanismes peuvent survenir.

Interactions médicament-médicament

- *Inhibiteurs de la monoamine oxydase*

Voir **CONTRE-INDICATIONS** et **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**,
Substitution de la venlafaxine en capsules à libération prolongée à un IMAO ou vice versa.

- ***Autres médicaments exerçant une action sur le SNC***

Aucune évaluation systématique n'a été menée sur le risque lié à l'emploi de la venlafaxine avec d'autres médicaments agissant sur le SNC. Par conséquent, il est conseillé de faire preuve de prudence dans les cas où une telle association médicamenteuse serait nécessaire.

- ***Agents sérotoninergiques***

 - ***Syndrome sérotoninergique***

Compte tenu de ce que l'on connaît du mécanisme d'action de la venlafaxine et du risque de syndrome sérotoninergique, l'administration concomitante de venlafaxine et de précurseurs de la sérotonine (comme les suppléments de tryptophane) n'est pas recommandée. Tout comme avec d'autres agents sérotoninergiques, l'administration d'un traitement par la venlafaxine peut donner lieu au syndrome sérotoninergique (un état potentiellement mortel), en particulier en cas d'utilisation concomitante d'autres médicaments susceptibles d'agir sur le système de neurotransmission sérotoninergique (tels que les triptans, les inhibiteurs du recaptage de la sérotonine, les inhibiteurs du recaptage de la sérotonine et de la norépinéphrine, le linezolide, la sibutramine, le tramadol, le millepertuis ou le lithium), d'agents qui entravent le métabolisme de la sérotonine (y compris les IMAO ; voir **CONTRE-INDICATIONS**) ou de précurseurs de la sérotonine (comme les suppléments de tryptophane). De rares comptes rendus de pharmacovigilance décrivent des patients qui ont présenté des symptômes évoquant ou confirmant un syndrome sérotoninergique après avoir pris un inhibiteur sélectif du recaptage de la sérotonine (ISRS), en concomitance avec un agoniste des récepteurs 5HT₁ (triptan) ou encore avec du lithium. Si un traitement concomitant par le chlorhydrate de venlafaxine en capsules à libération prolongée et un triptan (p. ex., almotriptan, sumatriptan, rizatriptan, naratriptan ou zolmitriptan), un antidépresseur tricyclique ou un autre médicament doté d'une activité sérotoninergique (y compris la fenfluramine, le tryptophane ou la sibutramine ; le linézolide, un antibiotique, et le millepertuis) est cliniquement justifié, il est conseillé d'observer le patient et de surveiller les signes de manifestations indésirables à court et à long termes (voir également **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système endocrinien et métabolisme, Modification de l'appétit et du poids** et **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système nerveux, Syndrome sérotoninergique/Syndrome malin des neuroleptiques**).

- ***Alcool***

La prise concomitante d'alcool et de venlafaxine pouvant entraîner un risque additionnel d'altération des fonctions psychomotrices, on doit avertir le patient d'éviter de consommer de l'alcool pendant le traitement.

- ***Lithium***

Les paramètres pharmacocinétiques à l'état d'équilibre de la venlafaxine en capsules à 150 mg administrée à raison de 50 mg toutes les 8 heures n'ont pas été modifiés par

l'ajout d'une dose orale unique de 600 mg de lithium chez 12 sujets masculins en bonne santé. Ceux de l'ODV n'ont pas changé non plus. La venlafaxine n'a pas eu d'effet sur la pharmacocinétique du lithium (voir également *Autres médicaments exerçant une action sur le SNC*).

- **Diazépam**

Les paramètres pharmacocinétiques à l'état d'équilibre de la venlafaxine en capsules à 150 mg administrée à raison de 50 mg toutes les 8 heures n'ont pas été modifiés par l'ajout d'une dose orale unique de 10 mg de diazépam chez 18 sujets masculins en bonne santé. Ceux de l'ODV n'ont pas changé non plus. La venlafaxine n'a pas eu d'effet sur la pharmacocinétique du diazépam, ni sur celle de son métabolite actif, le desméthyl-diazépam. Qui plus est, l'emploi de la venlafaxine n'a pas modifié les effets psychomoteurs et psychométriques du diazépam.

- **Cimétidine**

L'administration concomitante de cimétidine et de venlafaxine à 18 sujets masculins en bonne santé dans le cadre d'une étude réalisée à l'état d'équilibre pour les deux médicaments s'est soldée par une inhibition du métabolisme de premier passage de la venlafaxine. La clairance de la venlafaxine administrée par voie orale a été réduite d'environ 43 %, tandis que l'aire sous la courbe (ASC) et la concentration maximale (C_{max}) du médicament ont augmenté d'environ 60 %. La pharmacocinétique de l'ODV n'a toutefois pas changé. Par conséquent, l'activité pharmacologique globale de la venlafaxine et de l'ODV ne devrait augmenter que légèrement, raison pour laquelle aucun ajustement posologique ne devrait être nécessaire chez la plupart des adultes normaux. Toutefois, l'interaction entre la cimétidine et la venlafaxine n'est pas connue chez les patients âgés et chez les patients atteints d'hypertension artérielle préexistante, d'insuffisance hépatique ou d'insuffisance rénale. Comme elle pourrait être plus prononcée que chez les sujets en bonne santé, on conseille de faire preuve de prudence chez ces patients.

- **Halopéridol**

L'administration de venlafaxine à l'état d'équilibre à raison de 150 mg/jour chez 24 sujets en bonne santé a provoqué une diminution de 42 % de la clairance totale (Cl/F) d'une seule dose orale de 2 mg d'halopéridol, ce qui a entraîné une hausse de 70 % de l'ASC de l'halopéridol. En outre, la C_{max} de l'halopéridol a augmenté de 88 %, mais sa demi-vie d'élimination ($t_{1/2}$) n'a pas varié. On ignore le mécanisme à l'origine de cette interaction.

- **Imipramine**

La venlafaxine n'a pas modifié la pharmacocinétique de l'imipramine et de la 2-hydroxy-imipramine. Cependant, l'ASC, la C_{max} et la C_{min} de la désipramine (le métabolite actif de l'imipramine) ont augmenté d'environ 35 % avec l'emploi de la venlafaxine. L'ASC de la 2-hydroxydésipramine a augmenté d'au moins 2,5 fois (avec la venlafaxine en capsules à 37,5 mg q12 h) et de 4,5 fois (avec la venlafaxine en capsules à 75 mg q12 h). On ne connaît pas l'importance clinique de niveaux élevés de 2-hydroxydésipramine.

L'imipramine a partiellement inhibé la formation d'ODV par le CYP2D6. Cependant, la concentration totale des composants actifs (venlafaxine et ODV) n'a pas été affectée par l'administration concomitante d'imipramine, aussi aucun ajustement de la posologie n'est-il requis en pareil cas.

- ***Métoprolol***

L'administration concomitante de venlafaxine (50 mg aux 8 heures pendant 5 jours) et de métoprolol (100 mg aux 24 heures pendant 5 jours) à des volontaires sains participant à une étude sur les interactions pharmacocinétiques entre ces deux agents a entraîné une augmentation de la concentration plasmatique du métoprolol d'environ 30 % à 40 %, mais celle de son métabolite actif, l' α -hydroxymétoprolol, n'a subi aucune variation. La venlafaxine a, semble-t-il, réduit l'effet hypotenseur du métoprolol dans une étude menée chez des volontaires en bonne santé. Le métoprolol n'a pas eu d'incidence sur le profil pharmacocinétique de la venlafaxine ou de son métabolite actif, la *O*-desméthylvenlafaxine. Il faut faire preuve de prudence si on administre de la venlafaxine en concomitance avec du métoprolol (voir également **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités, Hypertension**).

- ***Rispéridone***

La venlafaxine administrée à l'état d'équilibre à raison de 150 mg/jour a légèrement inhibé la biotransformation de la rispéridone (administrée en une dose orale unique de 1 mg) en son métabolite actif par le CYP2D6 — la 9-hydroxyrispéridone —, ce qui a fait augmenter d'environ 32 % l'ASC de la rispéridone. Par contre, l'administration concomitante de venlafaxine n'a pas modifié significativement le profil pharmacocinétique de la fraction active totale (rispéridone plus 9-hydroxyrispéridone).

- ***Indinavir***

Dans une étude menée chez 9 volontaires sains, l'administration quotidienne de 150 mg de venlafaxine a produit à l'état d'équilibre une diminution de 28 % de l'ASC d'une dose orale unique de 800 mg d'indinavir et une réduction de 36 % de sa C_{max} . La pharmacocinétique de la venlafaxine et de l'ODV n'a pas été modifiée par l'indinavir. La portée clinique de ces observations est inconnue.

- ***Kétoconazole***

Une étude de pharmacocinétique menée chez des métaboliseurs lents (ML) et des métaboliseurs rapides (MR) des substrats du CYP2D6 a montré que chez la plupart des sujets, l'administration concomitante de kétoconazole avec la venlafaxine entraîne une augmentation des concentrations plasmatiques de venlafaxine et d'ODV. Ainsi la C_{max} de la venlafaxine a-t-elle augmenté de 26 % chez les MR et de 48 % chez les ML. La C_{max} de l'ODV a quant à elle augmenté de 14 % chez les MR et de 29 % chez les ML. En ce qui a trait à l'ASC, celle de la venlafaxine a augmenté de 21 % chez les MR et de 70 % chez les ML ; celle de l'ODV a subi une hausse de 23 % et de 141 % chez les MR et les ML respectivement.

- ***Médicaments fortement liés aux protéines plasmatiques***

La venlafaxine ne se lie pas grandement aux protéines plasmatiques, aussi l'administration de cet agent à un patient qui prend un autre médicament fortement lié aux protéines ne devrait pas déplacer l'autre agent, ni par conséquent en augmenter les concentrations à l'état libre.

- **Médicaments métabolisés par les isoenzymes du cytochrome P₄₅₀ CYP2D6**

Les voies métaboliques de la venlafaxine relèvent notamment du CYP2D6 et du CYP3A4. La venlafaxine est principalement métabolisée en son métabolite actif, l'ODV, par l'enzyme CYP2D6 du cytochrome P₄₅₀. Le CYP3A4 est une voie secondaire relativement au CYP2D6 dans la biotransformation de la venlafaxine.

Des études menées *in vitro* indiquent que la venlafaxine est un inhibiteur relativement faible du CYP2D6. Ces conclusions ont été confirmées *in vivo* par une étude clinique où l'on comparait l'effet de la venlafaxine à celui de la fluoxétine sur la biotransformation du dextrométhorphan en dextrophan par le CYP2D6.

Médicaments qui inhibent les isoenzymes du cytochrome P₄₅₀

- **Inhibiteurs du CYP2D6**

Des études *in vitro* et *in vivo* indiquent que la venlafaxine est métabolisée en son métabolite actif, l'ODV, par le CYP2D6, l'isoenzyme responsable du polymorphisme génétique observé dans le métabolisme de plusieurs antidépresseurs. Il peut donc y avoir interaction entre la venlafaxine et les médicaments qui inhibent le métabolisme lié au CYP2D6.

Les interactions médicamenteuses qui réduisent le métabolisme de la venlafaxine en ODV (voir **Imipramine** ci-dessous) peuvent augmenter les concentrations plasmatiques de venlafaxine et réduire celles du métabolite actif. Cependant, le profil pharmacocinétique de la venlafaxine chez les sujets qui reçoivent un inhibiteur du CYP2D6 en concomitance ne devrait pas être substantiellement différent du profil pharmacocinétique observé chez les sujets qui sont des métaboliseurs lents des substrats du CYP2D6, aussi aucun ajustement de la posologie n'est-il requis.

- **Inhibiteurs du CYP3A3/4**

Des études menées *in vitro* indiquent que la venlafaxine est probablement métabolisée en un métabolite de faible importance et moins actif, la N-desméthylvenlafaxine, par le CYP3A3/4. Toutefois, l'utilisation concomitante d'inhibiteurs du CYP3A4 et de venlafaxine pourrait faire augmenter les taux de venlafaxine et d'ODV (voir **Kétoconazole** ci-dessus). La prudence est donc de mise si le traitement du patient prévoit l'administration d'un inhibiteur du CYP3A4 en concomitance avec de la venlafaxine.

- **Inhibiteurs du CYP3A3/4 et du CYP3A4**

Les interactions entre la venlafaxine et les inhibiteurs du CYP3A3/4 et du CYP3A4 n'ont pas fait l'objet d'études. Étant donné que les deux voies métaboliques principales de la

venlafaxine relèvent du CYP2D6 et, à un degré moindre, du CYP3A3/4, l'administration concomitante d'un inhibiteur de ces deux isoenzymes n'est pas recommandée durant le traitement par la venlafaxine.

- **CYP3A4**

La venlafaxine n'a pas inhibé le CYP3A4 *in vitro*. Cette constatation a été confirmée *in vivo* par des études cliniques portant sur des interactions médicamenteuses et dans lesquelles la venlafaxine n'a pas inhibé le métabolisme de plusieurs substrats du CYP3A4, incluant l'alprazolam, le diazépam et la terfénaire.

- **CYP1A2**

La venlafaxine n'a pas inhibé le CYP1A2 *in vitro*. Cette constatation a été confirmée *in vivo* par une étude clinique portant sur des interactions médicamenteuses et dans laquelle la venlafaxine n'a pas inhibé le métabolisme de la caféine, un substrat du CYP1A2.

- **CYP2C9**

La venlafaxine n'a pas inhibé le CYP2C9 *in vitro*. Cette observation a été confirmée *in vivo* par une étude d'interaction médicamenteuse clinique dans laquelle la venlafaxine n'a pas inhibé le métabolisme du tolbutamide, un substrat du CYP2C9.

- **CYP2C19**

La venlafaxine n'a pas inhibé le métabolisme du diazépam, lequel est partiellement métabolisé par le CYP2C19 (voir **Diazépam** ci-dessus).

Rapports d'interactions médicamenteuses observées depuis la commercialisation

Des comptes rendus ont fait état d'une relation temporelle entre l'augmentation des taux de clozapine observée après l'ajout de venlafaxine et certaines manifestations indésirables, notamment des crises convulsives. D'autres comptes rendus mentionnent que l'administration de venlafaxine en capsules à des patients traités par la warfarine a entraîné une augmentation du temps de Quick, du temps de céphaline ou du RNI.

Électroconvulsivothérapie

Il n'existe pas de données cliniques concernant l'emploi concomitant de l'électroconvulsivothérapie et d'un traitement par le chlorhydrate de venlafaxine en capsules à libération prolongée.

Interactions médicament-aliments

Les aliments n'ont pas d'effet important sur l'absorption de la venlafaxine ou sur sa biotransformation subséquente en ODV.

Interactions médicament-herbes médicinales

Millepertuis

Comme dans le cas des autres ISRS, une interaction pharmacodynamique peut se produire entre VENLAFAXINE XR (chlorhydrate de venlafaxine) et le millepertuis, ce qui pourrait augmenter

les effets indésirables.

Interactions avec certaines habitudes de vie

Interférences avec les fonctions cognitive et motrice

Le patient doit savoir qu'il doit éviter de faire fonctionner des machines dangereuses, de conduire une automobile ou d'effectuer toute tâche qui requiert de la vigilance mentale tant et aussi longtemps qu'il n'a pas la certitude que le médicament n'affecte pas ses capacités psychomotrices.

Abus et dépendance

Dépendance physique et psychologique

Des études *in vitro* ont montré que la venlafaxine n'a pratiquement aucune affinité pour les récepteurs des opiacés, des benzodiazépines, de la phencyclidine (PCP) ou de l'acide *N*-méthyl-D-aspartique (NMDA). La venlafaxine ne possède pas d'action stimulante notable sur le SNC des rongeurs. Dans des études de discrimination de médicaments menées chez des primates, elle n'a pas provoqué de renforcement significatif de la consommation dans le but d'obtenir un effet stimulant ou dépressif.

Bien que le risque d'abus de la venlafaxine n'ait pas été examiné systématiquement au cours des études cliniques, on n'a pas constaté de tendance à prendre le médicament de manière impulsive. Cependant, les observations faites durant les études menées avant la commercialisation ne permettent pas de prédire si un médicament qui agit sur le SNC sera utilisé à mauvais escient ou détourné de son usage normal une fois commercialisé, ni s'il fera l'objet d'abus. Par conséquent, le médecin doit évaluer soigneusement les antécédents de son patient en matière de toxicomanie, puis il doit surveiller tout signe d'utilisation inappropriée ou abusive de la venlafaxine (p. ex., apparition d'une tolérance, augmentation de la dose, envie irrépressible de prendre le médicament).

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Généralités

- **VENLAFAXINE XR (chlorhydrate de venlafaxine) n'est pas indiquée chez les enfants de moins de 18 ans (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Association potentielle à des modifications du comportement ou à des perturbations émotionnelles, comprenant l'automutilation).**
- **Interruption du traitement par la venlafaxine**
En règle générale, on recommande de diminuer progressivement la dose de venlafaxine lorsque le traitement a duré plus d'une semaine, cela afin de réduire le risque d'apparition de symptômes liés à l'arrêt du traitement.

L'apparition de tels symptômes a été évaluée aussi bien dans les cas de dépression que dans ceux d'anxiété généralisée. On a ainsi constaté que l'interruption brusque du traitement, ou la diminution soudaine ou graduelle de la dose de venlafaxine à diverses doses, étaient associées à l'apparition de nouveaux symptômes, dont la fréquence augmente avec la dose et la durée du traitement. Acouphène, agitation, agressivité, anorexie, anxiété, asthénie, cauchemars, céphalées, confusion, convulsions, diarrhée, dysphorie, étourdissements, fasciculation, fatigue, hypomanie, incoordination, insomnie, nausées, nervosité, paresthésie, sensations de choc électrique, somnolence, transpiration, troubles du sommeil, troubles sensoriels (y compris sensations ressemblant à des chocs électriques), vertiges, vomissements et xérostomie font partie des symptômes ayant été signalés. Ces symptômes étaient habituellement spontanément résolutifs, mais ils ont persisté pendant plusieurs semaines dans certains cas. On recommande donc de diminuer graduellement la posologie de chlorhydrate de venlafaxine en capsules à libération prolongée et de surveiller le patient. La période nécessaire à la diminution de la posologie peut dépendre du patient, de la dose et de la durée du traitement. Une période minimale de 2 semaines est recommandée si la venlafaxine a été administrée pendant plus de 6 semaines (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Association potentielle à des modifications du comportement ou à des perturbations émotionnelles, comprenant l'automutilation et Interruption du traitement par la venlafaxine ; EFFETS INDÉSIRABLES, Symptômes associés à l'arrêt du traitement**).

- **Insuffisance hépatique ou rénale**

La posologie doit être ajustée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique ou rénale (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Populations particulières** ci-dessous).

- **Substitution de la venlafaxine en capsules à un IMAO ou vice versa**

Il doit s'écouler au moins 14 jours entre l'interruption d'un traitement par IMAO et le début d'un traitement par VENLAFAXINE XR. De plus, au moins 14 jours doivent être alloués après l'arrêt du traitement par le chlorhydrate de venlafaxine en capsules à libération prolongée avant de commencer l'administration d'un IMAO (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

- **Substitution de forme posologique**

VENLAFAXINE XR peut être substitué aux comprimés de venlafaxine en capsules à libération immédiate chez les patients déprimés qui reçoivent des doses thérapeutiques, à condition toutefois que les doses (en mg/jour) de chacune des formes posologiques soient à peu près équivalentes, p. ex., 75 mg de VENLAFAXINE XR une fois par jour en remplacement de 37,5 mg de venlafaxine en capsules à libération immédiate deux fois par jour. Il reste cependant qu'un ajustement posologique individuel peut quand même être nécessaire.

Dose recommandée et ajustement posologique

ADULTES :

Patients souffrant de trouble dépressif majeur

La dose de VENLAFAXINE XR (chlorhydrate de venlafaxine) recommandée est de 75 mg/jour,

à prendre 1 fois par jour avec de la nourriture, le matin ou le soir. Dans certains cas, il peut être souhaitable de commencer avec une dose de 37,5 mg/jour pendant une période de 4 à 7 jours, afin de permettre au patient de s'adapter à son nouveau médicament avant de passer à 75 mg/jour. La capsule doit être avalée entière avec de l'eau, sans être ouverte, croquée, mâchée ou mise dans de l'eau. Bien que le lien entre la dose de chlorhydrate de venlafaxine en capsules à libération prolongée et la réponse antidépressive n'ait pas été adéquatement analysé, les patients ne répondant pas à la dose initiale de 75 mg peuvent bénéficier d'une augmentation de la dose. Selon la tolérabilité et la nécessité d'accentuer l'effet clinique, la dose devrait être augmentée d'au plus 75 mg/jour jusqu'à concurrence de 225 mg/jour en une seule prise, pour les consultants externes modérément déprimés. Les augmentations devraient se faire à intervalles d'environ 2 semaines ou plus, mais jamais inférieurs à 4 jours. L'expérience sur l'emploi du chlorhydrate de venlafaxine en capsules à libération prolongée à des doses supérieures à 225 mg/jour ou chez les consultants internes gravement déprimés est très limitée.

Patients souffrant d'anxiété généralisée

La dose initiale de VENLAFAXINE XR (chlorhydrate de venlafaxine) recommandée est de 37,5 mg/jour, à prendre en une seule prise avec de la nourriture, pendant une période de 4 à 7 jours. La dose habituelle est de 75 mg/jour en une seule prise. Si le tableau clinique le justifie, on peut envisager d'augmenter la dose par paliers de 75 mg/jour au maximum, à intervalles d'au moins 4 jours ou plus. La dose maximale recommandée est de 225 mg/jour en une seule prise.

Patients souffrant d'anxiété sociale (phobie sociale)

Pour la plupart des patients, la dose initiale recommandée est de 75 mg/jour, administrée en une seule prise. Dans certains cas, il peut être souhaitable de commencer avec une dose de 37,5 mg/j pendant 4 à 7 jours, afin de permettre au patient de s'adapter à son nouveau médicament avant de passer à 75 mg/jour. Si le patient tolère le traitement et que son état clinique le justifie, on peut, au besoin, augmenter la dose par paliers de 75 mg/jour au maximum, à intervalles de 4 jours ou plus, jusqu'à concurrence de 225 mg/jour.

Trouble panique

On recommande de commencer le traitement par l'administration d'une seule dose de VENLAFAXINE XR (chlorhydrate de venlafaxine) de 37,5 mg/j pendant 7 jours. Le traitement recommandé est de 75 mg/jour, administrés en une seule prise. Bien qu'on n'ait pas pu établir de relation claire entre la dose et la réponse dans les études à doses fixes sur l'efficacité du traitement, il peut être utile de porter la dose à 225 mg/j (tout au plus) chez certains patients qui ne répondent pas à l'administration de 75 mg/jour. Le cas échéant, la posologie doit être augmentée par paliers de 75 mg/jour, au besoin, à intervalles d'au moins 7 jours.

Traitement d'entretien du trouble dépressif majeur

On ne dispose pas de données qui permettent d'établir la durée optimale du traitement par VENLAFAXINE XR (chlorhydrate de venlafaxine) dans les cas de dépression, d'anxiété généralisée, d'anxiété sociale ou de trouble panique.

Quelle que soit l'indication, la posologie de VENLAFAXINE XR (chlorhydrate de venlafaxine) doit toujours être aussi petite que possible pendant un traitement prolongé, et la nécessité de poursuivre ledit traitement doit être réévaluée périodiquement.

Dépression

On s'entend généralement pour dire que les épisodes aigus de dépression majeure nécessitent une pharmacothérapie continue pendant plusieurs mois ou plus après l'apparition d'une réponse au traitement de l'épisode aigu. On ignore si la dose nécessaire pour induire une rémission est identique à la dose requise pour le traitement d'entretien. Le maintien de l'efficacité du chlorhydrate de venlafaxine en capsules à libération prolongée a été prouvé dans une étude contrôlée par placebo au cours de laquelle des patients ayant répondu à un traitement initial de 8 semaines par le chlorhydrate de venlafaxine en capsules à libération prolongée ont été répartis aléatoirement dans deux groupes devant recevoir soit un placebo, soit la même dose de venlafaxine en capsules à libération prolongée (75, 150 ou 225 mg/jour, le matin), cette fois pendant 26 semaines (voir **ESSAIS CLINIQUES, Dépression**).

On ignore si la dose de chlorhydrate de venlafaxine en capsules à libération prolongée nécessaire au traitement d'entretien est identique à la dose requise pour produire une réponse initiale. On doit réévaluer périodiquement l'état des patients, afin de vérifier si le traitement d'entretien demeure nécessaire et de déterminer la dose appropriée le cas échéant.

Anxiété sociale

En ce qui a trait à l'anxiété sociale, on dispose pas de données qui permettent de juger de l'efficacité du traitement par le chlorhydrate de venlafaxine en capsules à libération prolongée au-delà de 6 mois. On doit donc réévaluer périodiquement la nécessité de poursuivre le traitement des patients atteints d'anxiété sociale dont l'état s'est amélioré grâce au chlorhydrate de venlafaxine en capsules à libération prolongée.

Trouble panique

Lors d'une étude de 12 semaines sur le trouble panique dans laquelle des patients ayant répondu au chlorhydrate de venlafaxine en capsules à libération prolongée au cours des deux dernières semaines ont été répartis aléatoirement dans deux groupes devant recevoir soit un placebo, soit la même dose de chlorhydrate de venlafaxine en capsules à libération prolongée (75, 150 ou 225 mg/j) pendant 6 mois, les patients ayant reçu le chlorhydrate de venlafaxine en capsules à libération prolongée comme traitement d'entretien sont demeurés exempts de rechute bien plus longtemps que les patients sous placebo.

Populations particulières

Traitement des femmes enceintes durant le troisième trimestre

Des comptes rendus publiés après la commercialisation du produit indiquent que certains nouveau-nés de mères ayant reçu du chlorhydrate de venlafaxine en capsules à libération prolongée, un ISRS (inhibiteur sélectif du recaptage de la sérotonine) ou encore un autre antidépresseur de nouvelle génération durant le troisième trimestre ont dû être hospitalisés pendant une période prolongée, être alimentés par sonde et enfin recevoir un soutien respiratoire en raison de complications (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Grossesse**). Le médecin qui administre VENLAFAXINE XR en capsules à une femme qui en est à son troisième trimestre doit évaluer soigneusement les avantages du traitement par rapport aux risques potentiels.

En raison du risque de symptômes de sevrage, on recommande de ne pas interrompre le

traitement par le chlorhydrate de venlafaxine en capsules à libération prolongée d'un coup, mais plutôt de réduire la posologie de manière graduelle si une interruption est nécessaire (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Symptômes associés à l'arrêt du traitement**).

Patients âgés

Aucune modification de la posologie en raison de l'âge n'est recommandée chez les patients âgés. Cependant, comme avec n'importe quel antidépresseur, anxiolytique ou médicament contre l'anxiété sociale ou le trouble panique, il faut faire preuve de prudence lors du traitement de patients âgés, en particulier si la dose doit être augmentée.

Enfants

VENLAFAXINE XR n'est pas indiqué chez les enfants de moins de 18 ans (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Association potentielle à des modifications du comportement ou à des perturbations émotionnelles, comprenant l'automutilation**).

Patients souffrant d'insuffisance hépatique

Étant donné la diminution de la clairance et l'augmentation de la demi-vie d'élimination de la venlafaxine et de l'ODV observées chez les patients atteints de cirrhose hépatique par rapport aux sujets normaux (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Insuffisance hépatique**), la dose totale quotidienne doit être réduite d'environ 50 % en cas d'insuffisance hépatique modérée. Il peut d'ailleurs être souhaitable de commencer avec une dose de 37,5 mg/j chez ces patients. Comme la clairance varie grandement d'un sujet cirrhotique à l'autre, il peut être nécessaire de réduire la dose de plus de 50 %, voire souhaitable de l'individualiser dans certains cas.

Patients souffrant d'insuffisance rénale

Étant donné la diminution de la clairance de la venlafaxine et l'augmentation de la demi-vie d'élimination de la venlafaxine et de l'ODV observées chez les patients atteints d'insuffisance rénale (taux de filtration glomérulaire de 10 à 70 mL/min) par rapport aux sujets normaux (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Insuffisance rénale**), il faut diminuer de 25 % à 50 % la dose totale quotidienne. Chez les patients hémodialysés, il faut réduire de 50 % la dose totale quotidienne et en retarder la prise jusqu'à la fin de la séance de dialyse (4 heures). Il peut d'ailleurs être souhaitable de commencer avec une dose de 37,5 mg/j chez ces patients. Comme la clairance varie grandement d'un insuffisant rénal à l'autre, il peut être souhaitable d'individualiser la dose.

Dose oubliée

On ne doit pas, en cas d'oubli, prendre deux fois plus de comprimés VENLAFAXINE XR (chlorhydrate de venlafaxine) la fois suivante. Il suffit simplement de poursuivre le traitement selon l'horaire habituel.

Administration

Administrer une fois par jour avec de la nourriture, soit le matin, soit le soir.

SURDOSAGE

Parmi les patients ayant participé à l'évaluation des capsules de chlorhydrate de venlafaxine à libération prolongée avant leur commercialisation, on a relevé 2 cas de surdosage aigu avec le chlorhydrate de venlafaxine en capsules à libération prolongée, seule ou en association avec d'autres médicaments, au cours des essais sur la dépression. Un patient a pris 6 g de chlorhydrate de venlafaxine en capsules à libération prolongée avec 2,5 mg de lorazépam. Ce patient a été hospitalisé, a reçu un traitement symptomatique et s'est rétabli sans effets indésirables. L'autre patient, qui avait pris 2,85 g de chlorhydrate de venlafaxine en capsules à libération prolongée, a signalé une paresthésie au niveau des 4 membres, mais il s'est rétabli sans séquelles. Pendant les essais sur l'anxiété, 2 cas de surdosage aigu avec le chlorhydrate de venlafaxine en capsules à libération prolongée ont été signalés. Un patient a pris 0,75 g de chlorhydrate de venlafaxine en capsules à libération prolongée, 200 mg de paroxétine et 50 mg de zolpidem. Ce patient, jugé alerte, capable de communiquer et un peu somnolent, a été hospitalisé, traité avec du charbon activé et s'est rétabli sans effets indésirables. L'autre patient a pris 1,2 g de chlorhydrate de venlafaxine en capsules à libération prolongée. Ce patient, qui s'est rétabli sans problèmes particuliers, ressentait des étourdissements modérés, des nausées, un engourdissement des mains et des pieds, et des périodes de chaleur ou de froid 5 jours après le surdosage. Aucun surdosage aigu de chlorhydrate de venlafaxine en capsules à libération prolongée n'a été signalé pendant les essais sur l'anxiété sociale. Deux cas de surdosage aigu par le chlorhydrate de venlafaxine en capsules à libération prolongée ont été signalés dans les essais sur le trouble panique. Un patient a pris 0,675 g de chlorhydrate de venlafaxine en capsules à libération prolongée d'un seul coup et un autre en a pris 0,45 g pendant 2 jours. Aucun signe ni symptôme associés à ces surdosages n'ont été observés et aucun de ces patients n'a dû être traité.

Expérience d'après commercialisation (forme posologique de venlafaxine inconnue)

D'après les comptes rendus de surdosage observé après la commercialisation, la plupart des victimes avaient également consommé de l'alcool et(ou) d'autres médicaments. Les manifestations les plus fréquentes signalées dans les cas de surdosage comprennent la tachycardie, une modification du niveau de conscience (allant de la somnolence au coma), la mydriase, des convulsions et des vomissements. Ont également été signalés des cas de modifications de l'électrocardiogramme (p. ex., prolongation de l'intervalle QT ou du complexe QRS, bloc de branche), de tachycardie ventriculaire, de bradycardie, d'hypotension, de hausse tardive des concentrations plasmatiques de créatine kinase, de rhabdomyolyse, de nécrose hépatique, de syndrome sérotoninergique, de vertiges et de décès. Afin de déceler rapidement tout signe de rhabdomyolyse et d'administrer, le cas échéant, un traitement approprié, on recommande de mesurer les enzymes musculaires chez les patients victimes de surdosage de venlafaxine. D'après les comptes rendus quantifiés de surdosage observé après la commercialisation, des cas de surdosages aigus mortels dus uniquement à la venlafaxine sont survenus avec des doses d'environ 1 gramme seulement.

Des études rétrospectives signalent que le surdosage de venlafaxine peut être associé à un risque d'issue mortelle plus élevé que le surdosage d'ISRS, mais qu'il est moins élevé qu'avec les antidépresseurs tricycliques. Selon les études épidémiologiques, les patients qui reçoivent un traitement par la venlafaxine présentent davantage de facteurs de risque de suicide que les patients sous ISRS. On ne sait pas très bien dans quelle mesure l'augmentation du risque d'issue

fatale en cas de surdosage est attribuable à la toxicité de la venlafaxine et dans quelle mesure certaines des caractéristiques des patients traités par cet agent y contribuent. Afin donc de réduire le risque de surdosage, le médecin devrait prescrire la plus petite quantité de venlafaxine qui permette de bien maîtriser les symptômes du patient.

Traitement du surdosage

Le traitement du surdosage comporte les mêmes mesures générales que dans le cas de n'importe quel antidépresseur. Il faut donc dégager les voies respiratoires, puis oxygéner et ventiler le patient. On recommande de surveiller le rythme cardiaque et les signes vitaux. L'administration d'un traitement de soutien symptomatique général est également recommandée, mais on déconseille de provoquer le vomissement. Si le surdosage est récent ou que le patient est symptomatique, il peut alors être indiqué de procéder à un lavage gastrique au moyen d'un tube orogastrique de gros calibre, tout en protégeant, au besoin, les voies respiratoires. Du charbon activé peut être administré. Par contre, étant donné l'importance du volume de distribution de la venlafaxine, la diurèse forcée, la dialyse, l'hémoperfusion et l'exsanguino-transfusion ont peu de chance de succès. Aucun antidote spécifique de la venlafaxine n'est connu.

Le médecin qui fait face à un cas de surdosage doit considérer la possibilité que plusieurs médicaments soient en cause et communiquer avec un centre antipoison pour se renseigner sur le traitement approprié.

Pour connaître les mesures à prendre en cas de surdosage présumé, il faut communiquer avec le centre antipoison de sa région.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mécanisme d'action

La venlafaxine est un dérivé bicyclique de la phénéthylamine, sans parenté chimique avec les agents antidépresseurs tricycliques ou tétracycliques, ni avec les autres antidépresseurs ou agents anxiolytiques actuellement disponibles.

Le mécanisme de l'action antidépressive de la venlafaxine chez l'être humain semble être associé au fait qu'elle potentialise l'activité des neurotransmetteurs du SNC. Des études précliniques ont en effet montré que la venlafaxine et son métabolite actif, la *O*-desméthylvenlafaxine (ODV), inhibent fortement le recaptage de la sérotonine et de la norépinéphrine par les neurones, mais beaucoup moins celui de la dopamine.

Pharmacodynamie

La venlafaxine et l'ODV n'ont pas d'affinité notable pour les récepteurs muscariniques, histaminergiques et α_1 -adrénergiques *in vitro*. Or on sait que les divers effets anticholinergiques, sédatifs et cardiovasculaires observés avec d'autres psychotropes sont probablement dus, justement, à l'activité pharmacologique de ces agents sur ces récepteurs. En outre, la venlafaxine et l'ODV n'inhibent pas la monoamine-oxydase (MAO).

Pharmacocinétique

Après administration de chlorhydrate de venlafaxine en capsules à libération prolongée, les concentrations plasmatiques maximales de venlafaxine et d'ODV sont atteintes en $6,0 \pm 1,5$ et $8,8 \pm 2,2$ heures respectivement. La vitesse d'absorption de la venlafaxine administrée sous forme de capsules de chlorhydrate de venlafaxine à libération prolongée est plus faible que la vitesse d'élimination. Par conséquent, la demi-vie d'élimination apparente de la venlafaxine après administration de chlorhydrate de venlafaxine en capsules à libération prolongée (15 ± 6 heures) est en fait la demi-vie d'absorption plutôt que la véritable demi-vie d'élimination (5 ± 2 heures).

Profil pharmacocinétique après administration répétée de capsules à libération prolongé

Les concentrations plasmatiques de venlafaxine et d'ODV ont atteint l'état d'équilibre après 3 jours d'administration répétée par voie orale. La clairance de la venlafaxine est légèrement plus faible (15 %) après l'administration de doses multiples qu'après l'administration d'une dose unique.

La cinétique de la venlafaxine et de l'ODV est à peu près linéaire dans l'intervalle posologique de 75 à 450 mg/jour.

La clairance plasmatique moyenne à l'équilibre (\pm écart type) de la venlafaxine et de l'ODV est de $1,3 \pm 0,6$ et de $0,4 \pm 0,2$ L/h/kg, respectivement ; la demi-vie d'élimination apparente est de 5 ± 2 et 11 ± 2 heures, respectivement ; le volume de distribution apparent (à l'équilibre) est de $7,5 \pm 3,7$ et $5,7 \pm 1,8$ L/kg, respectivement.

La clairance rénale de la venlafaxine et de l'ODV est de 49 ± 27 et de 94 ± 56 mL/h/kg, respectivement, ce qui correspond à $5,0 \pm 3,0$ % et 25 ± 13 % d'une dose de venlafaxine excrétée dans l'urine sous forme de venlafaxine et d'ODV respectivement.

Les résultats d'essais menés chez des volontaires sains montrent que le profil de tolérabilité gastro-intestinale varie selon la forme posologique administrée. En effet, une diminution de l'incidence et de la gravité des nausées a été observée chez les volontaires sains ayant reçu des capsules de chlorhydrate de venlafaxine à libération prolongée.

Le taux de liaison de la venlafaxine et de l'ODV aux protéines plasmatiques humaines est de 27 % et de 30 % respectivement. Par conséquent, l'administration de la venlafaxine à un patient qui prend un autre médicament très lié aux protéines ne devrait pas augmenter la fraction libre de l'autre médicament. À la suite de l'administration i.v., le volume de distribution à l'équilibre de la venlafaxine est de $4,4 \pm 1,9$ L/kg, ce qui signifie que la venlafaxine se distribue bien au-delà de l'eau corporelle totale.

Absorption : La venlafaxine est bien absorbée. En effet, après administration de chlorhydrate de venlafaxine en capsules à libération prolongée, les concentrations plasmatiques maximales de venlafaxine et d'ODV sont atteintes en $6,0 \pm 1,5$ et $8,8 \pm 2,2$ heures respectivement. La vitesse d'absorption de la venlafaxine administrée sous forme de capsules de chlorhydrate de venlafaxine à libération prolongée est plus faible que la vitesse d'élimination. Par conséquent, la demi-vie d'élimination apparente de la venlafaxine après administration de chlorhydrate de venlafaxine en capsules à libération prolongée (15 ± 6 heures) est en fait la demi-vie d'absorption plutôt que la véritable demi-vie d'élimination (5 ± 2 heures). D'après les études de bilan massique, au moins 92 % d'une dose unique est absorbée.

Les aliments n'ont pas d'effet significatif sur l'absorption de la venlafaxine ou sur sa biotransformation subséquente en ODV.

Distribution : À la suite de l'administration intraveineuse, le volume de distribution à l'équilibre de la venlafaxine est de $4,4 \pm 1,9$ L/kg, ce qui signifie que la venlafaxine se distribue bien au-delà de l'eau corporelle totale. Le taux de liaison de la venlafaxine et de l'ODV aux protéines plasmatiques humaines est de 27 % et de 30 % respectivement. Par conséquent, l'administration de la venlafaxine à un patient qui prend un autre médicament très lié aux protéines ne devrait pas augmenter la fraction libre de l'autre médicament.

Métabolisme : Après l'absorption, la venlafaxine subit un important métabolisme hépatique présystémique. La biodisponibilité absolue de la venlafaxine est d'environ 45 %. Le principal métabolite de la venlafaxine est l'ODV, lequel est un métabolite actif. La venlafaxine est aussi métabolisée en *N*-desméthylvenlafaxine, en *N,O*-didesméthylvenlafaxine et en d'autres métabolites mineurs. Des études *in vitro* indiquent que la formation d'ODV est catalysée par le CYP2D6 et que la formation de *N*-desméthylvenlafaxine est catalysée par le CYP3A3/4. Les résultats des études *in vitro* ont été confirmés dans une étude clinique regroupant des métaboliseurs rapides et des métaboliseurs lents des substrats du CYP2D6. Malgré les différences métaboliques entre les métaboliseurs rapides et lents, l'exposition totale à la somme des deux entités actives (venlafaxine et ODV, qui ont une activité comparable) était similaire dans les deux groupes.

Excrétion : Moins de 48 heures après l'administration d'une dose unique, 87 % de la venlafaxine se retrouve dans l'urine, soit sous forme de venlafaxine inchangée (5 %), soit sous forme d'ODV non conjuguée (29 %), d'ODV conjuguée (26 %), soit sous forme de métabolites inactifs mineurs (27 %). En outre, 92 % d'une dose radioactive se retrouve dans l'urine en moins de 72 heures. On en conclut donc que la venlafaxine et ses métabolites sont éliminés principalement par le rein.

Population et états particuliers

Enfants : L'innocuité et l'efficacité n'ont pas été établies chez les enfants de moins de 18 ans. Le chlorhydrate de venlafaxine en capsules à libération prolongée n'est pas indiqué chez les enfants de moins de 18 ans.

Gériatrie : L'analyse des données obtenues chez 547 patients ayant reçu de la venlafaxine dans trois études portant sur la venlafaxine en capsules à libération prolongée révèle que l'âge n'a pas d'incidence significative sur les paramètres pharmacocinétiques de la venlafaxine. Une diminution de 20 % de la clairance de l'ODV a toutefois été observée chez les sujets de plus de 60 ans, baisse qui est peut-être attribuable à la diminution de la fonction rénale qui accompagne généralement le vieillissement. Il n'est donc généralement pas nécessaire d'ajuster la posologie en fonction de l'âge.

Sexe : L'analyse des données obtenues chez 547 patients ayant reçu de la venlafaxine dans trois études portant sur la venlafaxine en capsules à libération prolongée révèle que le sexe n'a pas d'incidence significative sur les paramètres pharmacocinétiques de la venlafaxine. Il n'est donc généralement pas nécessaire d'ajuster la posologie en fonction du sexe.

Insuffisance hépatique : Une modification importante des paramètres pharmacocinétiques de la venlafaxine et de l'ODV a été observée dans une étude menée chez 9 patients souffrant de cirrhose hépatique. Ainsi, par rapport à celles observées chez les sujets normaux, la demi-vie d'élimination de la venlafaxine et de l'ODV a été prolongée d'environ 30 % et 60 % respectivement chez les cirrhotiques, et la clairance a chuté d'environ 50 % et 30 % respectivement.

Un important degré de variabilité entre les sujets a été observé. Ainsi trois patients atteints de cirrhose grave ont-ils présenté une diminution plus substantielle de la clairance de venlafaxine (d'environ 90 %), comparativement aux sujets normaux. Il est nécessaire d'ajuster la posologie chez les patients souffrant de troubles hépatiques (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Populations particulières**).

Insuffisance rénale : Par comparaison aux valeurs observées chez les sujets normaux, une prolongation de 50 % de la demi-vie d'élimination de la venlafaxine a été observée chez des patients souffrant d'insuffisance rénale modérée ou grave (taux de filtration glomérulaire de 10 à 70 mL/min), accompagnée d'une diminution d'environ 24 % de la clairance. La demi-vie d'élimination de l'ODV a quant à elle été prolongée d'environ 40 %, mais sa clairance n'a subi aucun changement.

Chez les patients dialysés, comparativement aux sujets normaux, la demi-vie d'élimination de la venlafaxine a été prolongée d'environ 180 %, et la clairance a diminué d'environ 57 %. La demi-vie d'élimination de l'ODV a quant à elle été prolongée d'environ 142 %, et sa clairance a chuté d'environ 56 %.

Un important degré de variabilité entre les sujets a été noté.

Il est nécessaire d'ajuster la posologie chez les patients présentant une insuffisance rénale (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Populations particulières).

Polymorphisme génétique : Les concentrations plasmatiques de venlafaxine sont plus élevées chez les sujets qui métabolisent lentement les substrats du CYP2D6 que chez ceux qui sont des métaboliseurs rapides. Toutefois, comme l'exposition totale (ASC) à la venlafaxine et à l'ODV est semblable quel que soit le phénotype du sujet, le schéma posologique n'a pas à être modifié.

CONSERVATION ET STABILITÉ

Conserver dans un endroit sec entre 15 °C et 30 °C.

DIRECTIVES PARTICULIÈRES CONCERNANT LA MANUTENTION

Aucune

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Capsules VENLAFAXINE XR de 37,5 mg (venlafaxine sous forme de chlorhydrate de venlafaxine)

Ingrédients non médicinaux :

AD&C jaune n° 6, amidon, alcool isopropylique, alcool n-butylique, D&C jaune n° 10, dioxyde de titane, eau purifiée, éthanol déshydraté, éthylcellulose, gélatine, gomme laque, hydroxyde d'ammonium, oxyde de fer noir, polyéthylèneglycol, povidone, propylèneglycol, sébacate de dibutyle, sucrose et talc.

Capsules VENLAFAXINE XR de 75 mg (venlafaxine sous forme de chlorhydrate de venlafaxine)

Ingrédients non médicinaux :

AD&C jaune n° 6, amidon, alcool isopropylique, alcool n-butylique, D&C jaune n° 10, dioxyde de titane, eau purifiée, éthanol déshydraté, éthylcellulose, gélatine, gomme laque, hydroxyde d'ammonium, oxyde de fer noir, polyéthylèneglycol, povidone, propylèneglycol, sébacate de dibutyle, sucrose et talc.

Capsules VENLAFAXINE XR de 150 mg (chlorhydrate de venlafaxine)

Ingrédients non médicinaux :

AD&C jaune n° 6, amidon, alcool isopropylique, alcool n-butylique, dioxyde de titane, eau purifiée, éthanol déshydraté, éthylcellulose, gélatine, gomme laque, hydroxyde d'ammonium, oxyde de fer noir, polyéthylèneglycol, povidone, propylèneglycol, sébacate de dibutyle, sucrose et talc.

VENLAFAXINE XR 37,5 mg : Capsules de gélatine dure remplies de granules blancs à blanc cassé, dont la coiffe grise porte l'inscription « 37.5 » et le corps pêche, la lettre « N ». Offert en flacons de PEHD contenant 100 capsules.

VENLAFAXINE XR 75 mg : Capsules de gélatine dure remplies de granules blancs à blanc cassé, dont la coiffe pêche porte l'inscription « 75 » et le corps pêche, la lettre « N ». Offert en flacons de PEHD contenant 100 ou 500 capsules.

VENLAFAXINE XR 150 mg : Capsules de gélatine dure remplies de granules blancs à blanc cassé, dont la coiffe orange foncé porte l'inscription « 150 » et le corps orange foncé, la lettre « N ». Offert en flacons de PEHD contenant 100 ou 500 capsules.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance médicamenteuse

Dénomination commune : chlorhydrate de venlafaxine

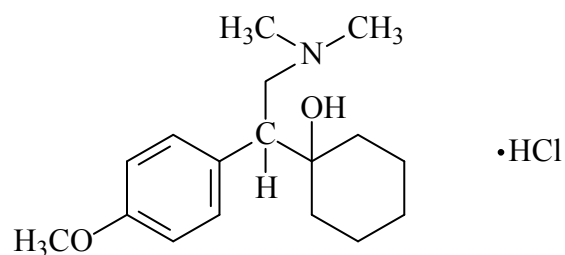
Dénomination systématique : chlorhydrate de (±)-1-[2-(diméthylamino)-1-(4-méthoxyphényl)éthyl]-cyclohexanol

ou

chlorhydrate de *N,N*-Diméthyl-2-(1-hydroxycyclohexyl)-2-(4-méthoxyphényl)éthylamine

Formule et masse moléculaires : $C_{17}H_{27}NO_2 \cdot HCl$ 313,87

Formule développée :



Propriétés physicochimiques :

Description : Le chlorhydrate de venlafaxine est une poudre de couleur blanche à blanc cassé.

Pf : 210 °C – 218 °C

pKa : 9,4

pH : 6,3 à 6,4 (solution de chlorhydrate de venlafaxine à 2 %)

ESSAIS CLINIQUES

L'objectif de cet essai était de comparer la biodisponibilité des capsules Venlafaxine XR (chlorhydrate de venlafaxine) à 150 mg (Teva Pharmaceutical Industries Ltd.) à celle des capsules Effexor[®] XR à 150 mg (Wyeth-Ayerst Canada Inc., Canada) après administration d'une seule dose à 24 sujets à jeun en bonne santé.

SOMMAIRE DES DONNÉES DE BIODISPONIBILITÉ COMPARATIVE

Venlafaxine (1 x 150 mg) D'après les données mesurées valeurs non corrigées en fonction de la puissance Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% CV)				
Paramètre	Produit testé*	Produit de référence†	Rapport des moyennes géométriques (%)	IC ₉₀ %
ASC _T (ng•h/mL)	1550,65 1850,57 (65)	1368,00 1628,40 (67)	113,35	106,19 - 121,00
ASC _I (ng•h/mL)	1606,48 1940,43 (69)	1454,94 1775,30 (75)	110,41	103,56 - 117,73
C _{max} (ng/mL)	107,92 118,04 (45)	86,67 93,26 (41)	124,52	115,62 - 134,10
t _{max} [§] (h)	6,46 (24)	6,40 (29)		
t _{1/2} [§] (h)	8,52 (28)	10,16 (33)		

* Capsules Venlafaxine XR (chlorhydrate de venlafaxine) à 150 mg (Teva Pharmaceutical Industries Ltd.)

† Capsules Effexor[®] XR à 150 mg (Wyeth-Ayerst Canada Inc., Canada, achetées au Canada)

§ Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (% CV) uniquement.

L'objectif de cet essai était de comparer la biodisponibilité des capsules Venlafaxine XR (chlorhydrate de venlafaxine) à 150 mg (Teva Pharmaceutical Industries Ltd., Israël) à celle des capsules Effexor[®] XR à 150 mg (Wyeth-Ayerst Canada Inc., Canada) après administration d'une seule dose à 32 sujets non à jeun en bonne santé.

SOMMAIRE DES DONNÉES DE BIODISPONIBILITÉ COMPARATIVE

Venlafaxine (1 x 150 mg) D'après les données mesurées valeurs non corrigées en fonction de la puissance Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% CV)				
Paramètre	Produit testé*	Produit de référence [†]	Rapport des moyennes géométriques (%)	IC ₉₀ %
ASC _t (ng•h/mL)	1541,02 1820,38 (69)	1515,94 1822,95 (74)	101,65	98,29-105,13
ASC ₀₋₂₄ (ng•h/mL)	1202,93 1369,29 (59)	1200,68 1370,13 (60)	100,19	97,00-103,48
ASC _∞ (ng•h/mL)	1644,69 1999,88 (77)	1608,20 1984,12 (81)	102,27	98,81-105,85
C _{max} (ng/mL)	87,56 96,24 (48)	99,51 107,14 (40)	88,00	84,46-91,68
t _{max} [§] (h)	7,91 (39)	6,30 (40)		
K _{él} [§] (h ⁻¹)	0,0790 (35)	0,0767 (40)		
t _{1/2} [§] (h)	9,76 (31)	10,32 (34)		

* Capsules Venlafaxine XR (chlorhydrate de venlafaxine) à 150 mg (Teva Pharmaceutical Industries Ltd.)

[†] Capsules Effexor[®] XR à 150 mg (Wyeth-Ayerst Canada Inc., Canada, achetées au Canada)

[§] Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (% CV) uniquement.

L'objectif de cet essai était de comparer la biodisponibilité des capsules Venlafaxine XR (chlorhydrate de venlafaxine) à 150 mg (Teva Pharmaceutical Industries Ltd.) à celle des capsules Effexor[®] XR à 150 mg (Wyeth-Ayerst Canada Inc., Canada) après administration de doses multiples à 24 sujets à jeun en bonne santé.

SOMMAIRE DES DONNÉES DE BIODISPONIBILITÉ COMPARATIVE

Venlafaxine (1 x 150 mg) D'après les données mesurées valeurs non corrigées en fonction de la puissance Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% CV)				
Paramètre	Produit testé *	Produit de référence †	Rapport des moyennes géométriques (%)	IC ₉₀ %
ASC _τ (ng•h/mL)	1988,62 2313,90 (56)	1777,55 2084,77 (57)	111,87	106,89 - 117,09
C _{max} (ng/mL)	149,21 167,16 (49)	128,17 143,22 (47)	116,42	
C _{min} (ng/mL)	31,39 41,33 (73)	34,12 44,53 (72)	91,98	
t _{max} [§] (h)	6,25 (14)	6,25 (11)		
FD [§] (%)	142,40(23)	127,02 (23)		

* Capsules Venlafaxine XR (chlorhydrate de venlafaxine) à 150 mg (Teva Pharmaceutical Industries Ltd.)

† Capsules Effexor[®] XR à 150 mg (Wyeth-Ayerst Canada Inc., Canada, achetées au Canada)

§ Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (% CV) uniquement.

DÉPRESSION

L'efficacité du chlorhydrate de venlafaxine en capsules à libération prolongée dans le traitement de la dépression a été établie dans 2 études à court terme contrôlées par placebo, menées auprès de consultants externes adultes répondant aux critères de la dépression majeure selon le DSM-III-R ou le DSM-IV et recevant des doses flexibles. Dans une étude de 8 semaines, on a utilisé des doses de chlorhydrate de venlafaxine en capsules à libération prolongée allant de 75 à 225 mg/j (la dose moyenne pour les patients ayant terminé l'étude était de 177 mg/j) et, dans une étude de 12 semaines, on a utilisé des doses de chlorhydrate de venlafaxine en capsules à libération prolongée allant de 75 à 150 mg/j (la dose moyenne pour les patients ayant terminé l'étude était de 136 mg/j). Ces deux études ont montré que les effets du chlorhydrate de venlafaxine en capsules à libération prolongée sont supérieurs à ceux du placebo sur le score total HAM-D, l'item humeur dépressive HAM-D, le score total MADRS ainsi que les scores de gravité de la maladie et d'amélioration globale à l'échelle CGI. Dans les deux études, le chlorhydrate de venlafaxine en capsules à libération prolongée s'est révélé significativement plus efficace que le placebo relativement à certains facteurs de l'échelle HAM-D, incluant la somatisation anxieuse, le trouble cognitif, le ralentissement et l'anxiété psychique.

Dans l'étude de 12 semaines comparant les comprimés de venlafaxine à libération immédiate pris deux fois par jour avec les capsules de chlorhydrate de venlafaxine à libération prolongée prises une fois par jour pour le traitement de la dépression majeure, ces dernières ont été significativement plus efficaces que les comprimés de venlafaxine à libération immédiate les 8^e et 12^e semaines. L'analyse des données de cette étude concernant l'innocuité montre que l'incidence et la gravité temporelles des nausées dues au traitement étaient plus élevées avec les comprimés de venlafaxine à libération immédiate qu'avec les capsules de chlorhydrate de venlafaxine à libération prolongée. En outre, l'incidence de vomissements était plus faible avec le chlorhydrate de venlafaxine en capsules à libération prolongée qu'avec la venlafaxine en comprimés à libération immédiate.

Dans une étude de longue durée, des consultants externes — dont l'état correspondait aux critères du trouble dépressif majeur selon le DSM-IV — ayant présenté une « réponse »* au traitement par le chlorhydrate de venlafaxine en capsules à libération prolongée (75, 150 ou 225 mg/j le matin) durant un essai ouvert de 8 semaines ont été répartis aléatoirement en groupes devant recevoir soit un placebo, soit la même dose de chlorhydrate de venlafaxine en capsules à libération prolongée pendant un maximum de 26 semaines, période durant laquelle une « rechute »* était recherchée. Le taux de « rechute »* a été significativement plus faible chez les patients qui ont continué à prendre le chlorhydrate de venlafaxine en capsules à libération prolongée que chez ceux sous placebo.

**Aux fins de cette étude, une « réponse » durant l'essai ouvert était définie comme un score de gravité de la maladie < 3 selon l'échelle CGI et un score total HAM-D-21 < 10 à l'évaluation du 56^e jour ; une « rechute » durant la période à double insu était définie comme suit : (1) apparition d'un nouvel épisode dépressif majeur selon les critères du DSM-IV et score de gravité de la maladie > 4 à l'échelle CGI (modérément malade), (2) score de gravité de la maladie > 4 à l'échelle CGI deux fois de suite ou (3) dernier score de gravité > 4 à l'échelle CGI, dans les cas où le sujet a quitté l'étude pour une raison ou une autre.*

Anxiété généralisée

L'efficacité du chlorhydrate de venlafaxine en capsules à libération prolongée dans le traitement de l'anxiété généralisée a été démontrée dans 3 études à doses fixes et dans une étude à doses variables d'une durée de 8 à 28 semaines. Dans ces études, le chlorhydrate venlafaxine en capsules à libération prolongée s'est révélé significativement supérieur au placebo dans les 3 critères suivants : score total et article « humeur anxieuse » de l'échelle d'anxiété de Hamilton, ainsi que score de gravité de la maladie à l'échelle CGI (*Clinical Global Impression*).

Le tableau ci-après montre les taux de réponse observés après 8 semaines de traitement dans les trois études à doses fixes, avec report prospectif des dernières observations (LOCF). Le taux de réponse est défini comme la proportion des patients présentant une « nette » ou une « très nette » amélioration à l'échelle CGI.

Étude	Placebo		37,5 mg		75,0 mg		150 mg		225 mg	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
210 US	96	49			86	57	81	58	86	65
378 EU	130	45	138	59	130	69	131	78		
214 US	98	39			87	62	87	49		

Le tableau ci-dessous présente les taux de réponse observés au bout de 6 mois dans les deux études de longue durée, avec report prospectif des dernières observations (LOCF).

Étude		Placebo		37,5 mg		75,0 mg		150 mg		75-225 mg	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
378 EU	LOCF	123	33							115	67
218 US	LOCF	130	48	138	66	130	75	131	81		

Anxiété sociale (phobie sociale)

L'efficacité du chlorhydrate de venlafaxine en capsules à libération prolongée dans le traitement de l'anxiété sociale (aussi appelée phobie sociale) a été démontrée dans le cadre de quatre études multicentriques contrôlées par placebo de 12 semaines, à doses variables, et dans une étude à doses fixes ou variables d'une durée de 6 mois, menées chez des consultants externes adultes répondant aux critères de la phobie sociale selon le DSM-IV. Ces études, qui ont évalué le chlorhydrate de venlafaxine en capsules à libération prolongée à des doses allant de 75 à 225 mg/jour, ont montré que le chlorhydrate de venlafaxine en capsules à libération prolongée est significativement plus efficace que placebo relativement à l'amélioration du score total à l'échelle LSAS (*Liebowitz Social Anxiety Scale*) et de la gravité de la maladie à l'échelle CGI et SPIN (*Social Phobia Inventory*).

L'examen des données de sous-groupes de patients n'a pas fait ressortir de différence de réponses en fonction de l'âge ou du sexe.

Trouble panique

L'efficacité du chlorhydrate de venlafaxine en capsules à libération prolongée dans le traitement du trouble panique a été évaluée dans deux études à doses fixes et deux études à doses variables contrôlées par placebo. Les doses utilisées dans les études multicentriques à double insu de 12 semaines menées chez des consultants externes adultes souffrant de trouble panique (tel que défini par le DSM-IV) avec ou sans agoraphobie étaient de 75 ou de 150 mg/j dans la première et de 75 ou de 225 mg/j dans la seconde. Dans ces deux études, l'administration de doses de chlorhydrate de venlafaxine en capsules à libération prolongée de 75 mg, 150 mg ou 225 mg s'est avérée beaucoup plus efficace que le placebo en ce qui a trait au point d'aboutissement primaire, soit le pourcentage de patients n'ayant connu aucune attaque de panique caractérisée par tous les symptômes d'après l'échelle PAAS (*Panic and Anticipatory Anxiety Scale* [échelle de panique et d'anxiété anticipatoire]), et beaucoup plus efficace également quant aux deux points d'aboutissement secondaires, à savoir (1) la variation moyenne du score PDSS (*Panic Disorder Severity Scale* [échelle de gravité du trouble panique]) total en fin d'étude par rapport à la valeur initiale et (2) le pourcentage de patients considérés comme répondeurs (amélioration marquée ou très marquée à l'échelle CGI [*Clinical Global Impression*]).

Dans une autre étude à dose variable (de 75 à 225 mg/jour), le chlorhydrate de venlafaxine n'était pas significativement plus efficace que le placebo d'après le principal critère d'évaluation, soit le pourcentage de patients sans attaques de panique complètes, mais il l'était selon le critère d'évaluation secondaire : le pourcentage de patients considérés comme des répondeurs, c'est-à-dire présentant une nette ou une très nette amélioration à l'échelle CGI (*Clinical Global Impressions*).

Dans une autre étude à doses variables (75 à 225 mg/j), le chlorhydrate de venlafaxine en capsules à libération prolongée n'a pas été tellement plus efficace que le placebo pour ce qui est du point d'aboutissement primaire — pourcentage de patients n'ayant connu aucune attaque de panique caractérisée par tous les symptômes —, mais en ce qui a trait au deuxième point d'aboutissement secondaire mentionné ci-dessus — pourcentage de patients considérés comme répondeurs (amélioration marquée ou très marquée à l'échelle CGI [*Clinical Global Impression*]) —, il s'est montré de loin supérieur au placebo.

L'examen de sous-groupes des populations étudiées n'a pas permis de découvrir quelque influence du sexe sur la réponse des patients. Faute de données suffisantes, ces études n'ont pas permis de déterminer l'influence de l'âge ou de la race sur l'issue des résultats.

Dans une étude de longue durée sur la fréquence des rechutes, des consultants externes adultes atteints de trouble de panique (tel que défini par les critères du DSM-IV) ayant répondu favorablement au chlorhydrate de venlafaxine en capsules à libération prolongée (75 à 225 mg/j) dans une étude ouverte antérieure de 12 semaines ont été répartis aléatoirement dans des groupes devant recevoir la même dose de venlafaxine (75, 150 ou 225 mg) pendant 6 mois (phase à double insu), ou encore un placebo. Pour être réputés avoir répondu au traitement durant la phase ouverte, les patients devaient avoir eu, durant les 2 dernières semaines de la phase ouverte, un maximum de 1 attaque de panique/semaine caractérisée par tous les symptômes, ainsi qu'un score de 1 (amélioration très marquée) ou de 2 (amélioration marquée) à l'échelle CGI. Ont été considérés comme victimes de rechute durant la phase à double insu les patients qui ont eu 2 attaques de panique ou plus par semaine pendant 2 semaines de suite ou qui ont abandonné le

traitement après que le chercheur eut constaté qu'il n'était plus efficace. Les patients qui ont continué à recevoir du chlorhydrate de venlafaxine en capsules à libération prolongée ont connu des périodes de rémission significativement plus longues au cours des 6 mois subséquents que les patients qui ont reçu un placebo.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

La venlafaxine (Wy-45,030) est un nouvel agent bicyclique de structure 2-phényl-2-(1-hydroxycycloalkyle) éthylaminique offert sous forme de racémate, dont les configurations absolues sont R(-) et S(+). Le principal métabolite de la venlafaxine chez l'homme est le Wy-45,030 (*O*-desméthylvenlafaxine sous forme de racémate). Les configurations absolues de ce métabolite sont elles aussi R(-) et S(+).

La venlafaxine est un puissant inhibiteur du recaptage de la norépinéphrine et de la sérotonine dont l'action antidépressive a été démontrée dans de nombreux modèles précliniques. Le Wy-45,030, principal métabolite de la venlafaxine chez l'homme, possède un profil pharmacologique qui se rapproche sensiblement de celui de la venlafaxine, car il inhibe lui aussi le recaptage de la norépinéphrine et de la sérotonine, et produit une désensibilisation noradrénergique rapidement. Cette observation indique que le Wy-45,030 est un métabolite biologiquement actif de la venlafaxine. Bien que les énantiomères du Wy-45,030 inhibent de manière efficace le recaptage des neurotransmetteurs monoaminés, leur activité antidépressive dans des modèles *in vivo* est moins prononcée.

Les effets pharmacologiques accessoires de la venlafaxine et du Wy-45,030 sont relativement semblables. Aucun de ces composés, dans les études neuropharmacologiques, n'a présenté d'activité pour une large gamme de récepteurs dans le SNC, et ni un ni l'autre ne présente de grand risque de pharmacodépendance. Semblables à ceux des antidépresseurs tricycliques, les effets de la venlafaxine et du Wy-45,030 sur la tension artérielle et la fréquence cardiaque chez les animaux sont probablement attribuables à l'inhibition du recaptage des neurotransmetteurs monoaminés. Enfin, la venlafaxine et le Wy-45,030 n'ont eu que des effets limités dans les études portant sur les effets immunologiques, gastro-intestinaux et endocriniens. Le cas échéant, ces effets se sont généralement manifestés à des doses plus élevées que les doses nécessaires à l'obtention d'un effet antidépresseur chez l'animal.

La venlafaxine est absorbée puis excrétée rapidement chez l'homme et chez l'animal de laboratoire. Les diverses voies métaboliques entre espèces font que le profil pharmacocinétique diffère d'un animal à l'autre. La venlafaxine subit une captation tissulaire, mais on n'observe pas d'accumulation notable. L'élimination de la venlafaxine et de ses métabolites s'effectue par voie rénale chez toutes les espèces. Comme chez l'homme, le principal métabolite est formé par *O*-déméthylation chez le chien et la souris, mais d'autres voies métaboliques, prédominantes chez le rat et le singe rhésus, sont également actives chez les autres animaux. Bien que le chlorhydrate de venlafaxine soit un mélange racémique, chez les animaux ayant servi à l'évaluation de l'innocuité, l'exposition à chacun des énantiomères de la venlafaxine et du Wy-45,030 a été semblable ou supérieure à celle qui a été observée chez l'homme après administration de la plus forte dose thérapeutique recommandée. Les transformations stéréosélectives reconnues chez le rat et le singe rhésus ne sont pas très importantes chez l'homme.

TOXICOLOGIE

Le profil toxicologique de la venlafaxine a été évalué pendant une période allant jusqu'à 18 mois chez la souris, 2 ans chez le rat et 1 an chez le chien. Chez le singe, seule une étude destinée à déterminer la plage posologique non toxique a été effectuée. Dans le cadre de l'évaluation de la venlafaxine, le risque d'effets toxiques sur la fonction reproductrice a été évalué dans les segments I, II et III des études menées chez le rat, et dans le segment II d'une étude menée chez le lapin. Les principaux résultats des études sur la toxicité à court et à long termes ainsi que des études sur la reproduction sont présentés ci-après.

Toxicité aiguë

La venlafaxine s'est révélée peu toxique à court terme chez le rat et la souris, les DL_{50} étant respectivement de ≥ 336 mg/kg et ≥ 405 mg/kg. La DL_{50} i.v. chez la souris a été de ≥ 48 mg/kg. Aucune lésion macroscopique associée au médicament n'a été observée. Aucun examen microscopique n'a été effectué.

Toxicité/Pouvoir carcinogène à long terme

La toxicité subchronique de la venlafaxine a été évaluée chez la souris, le rat, le chien et le singe (étude de 1 mois destinée à déterminer la plage posologique non toxique seulement) ; la toxicité chronique a été évaluée chez le chien ; la toxicité et le pouvoir carcinogène à court terme ont été étudiés chez la souris et le rat.

Souris

Des souris ont reçu des doses de venlafaxine de 0, 24, 96, 138, 180 et 240 mg/kg pendant 3 mois, administrées dans le but d'établir les doses devant être utilisées par la suite dans une étude de 18 mois sur le pouvoir carcinogène. Les convulsions tonico-cloniques observées dans les groupes ayant reçu 180 et 240 mg/kg ont été considérées comme un effet lié au médicament propre à limiter toute étude de plus longue durée, en raison du risque de mortalité associée à des convulsions de cette ampleur. Compte tenu de ces résultats, on a donc choisi la dose 120 mg/kg comme posologie maximale pour les études sur le pouvoir carcinogène à long terme, dose considérée comme valeur assurant une marge minimale en deçà du seuil convulsif susceptible de limiter la survie des animaux dans une étude chronique. Les doses administrées aux souris dans l'étude de 18 mois ont donc été de 10, 35 et 120 mg/kg. Aucun effet carcinogène n'a été observé ni chez les mâles, ni chez les femelles. Une légère diminution du taux de survie a été notée chez les mâles ayant reçu 120 mg/kg, mais cet effet n'était associé à aucune lésion microscopique spécifique. En fait, la cause des décès dans le groupe ayant reçu 120 mg/kg n'a pas pu être clairement établie. Enfin on a noté un accroissement de l'activité motrice chez les mâles et les femelles ayant reçu 120 mg/kg.

Rats

Des rats ont reçu des doses de venlafaxine de 0, 4,5, 40, 170 et 340 mg/kg dans le cadre d'une étude de toxicité de 6 mois, et des doses de 0, 10, 35 et 120 mg/kg dans le cadre d'une étude de 2 ans. Aucune lésion histologique associée au traitement n'a été observée dans les deux études. Une augmentation du taux de mortalité a été observée aux doses de 170 et 340 mg/kg dans l'étude de 6 mois.

Les décès étaient généralement associés à des convulsions. Les effets notés comprenaient une diminution du poids et de la consommation de nourriture à 170 et 340 mg/kg, et une augmentation de l'incidence de résultats d'examen physique à la dose de 40 mg/kg et aux doses plus élevées. En raison de la mortalité et des effets du médicament sur le poids et la consommation de nourriture, on a considéré que la dose maximale tolérée devait être inférieure à 170 mg/kg pour l'étude chronique. Les doses utilisées dans l'étude de 2 ans sur le pouvoir carcinogène chez le rat ont donc été de 0, 10, 35 et 120 mg/kg. Comme dans le cas de l'étude menée chez la souris, aucun effet carcinogène n'a été observé. Une augmentation du taux de mortalité a été observée à 120 mg/kg, mais aucune lésion clairement liée au médicament n'a été associée aux décès. Le taux de mortalité observé aux doses inférieures était comparable aux valeurs historiques (50 % – 65 %).

Chiens

Chez le chien, la venlafaxine a été administrée à raison de 0, 2, 7 et 22 mg/kg pendant 6 mois, et de 0, 4, 10 et 24 mg/kg pendant 12 mois. Comme chez les autres animaux, aucune lésion histologique liée au médicament n'a été observée. Une légère diminution de la fréquence cardiaque a été observée chez 2 chiens (au cours des semaines 6, 12, 18 et 25 dans un cas et 25 dans l'autre) ayant reçu 22 mg/kg dans l'étude de 6 mois. Bien que des effets sur les paramètres cardiovasculaires aient été observés avec d'autres antidépresseurs — altérations de l'ÉCG consistant en modifications de l'onde T (inversions, onde T bifide), prolongation de la conduction et tachycardie sinusale avec les antidépresseurs tricycliques —, tel n'a pas été le cas avec la venlafaxine. La tension artérielle et l'ÉCG ont été surveillés périodiquement au cours du traitement, à divers intervalles après l'observation d'anomalies de l'ÉCG chez ces deux chiens ou chez tout autre chien dans l'étude de 6 mois et l'étude de 1 an. Une légère diminution du gain pondéral a été observée dans les groupes ayant reçu la dose élevée dans les deux études. Une mydriase (un effet pharmacologique) a été observée à toutes les doses. D'autres effets mineurs associés au médicament ont été observés, mais généralement à la dose élevée seulement.

Singes

Une étude destinée à déterminer la plage posologique non toxique a été effectuée chez le singe. On a, pour ce faire, utilisé un singe par sexe aux doses de 0, 25, 80, 125, 170 et 260 mg/kg, administrées pendant une période allant jusqu'à 27 jours. L'un des deux singes ayant reçu la dose de 125 mg/kg est décédé dans les 5 jours suivant l'administration du médicament, comme tous les autres ayant reçu des doses plus élevées d'ailleurs. Aucune modification histologique liée au médicament n'a été observée chez les animaux ; les décès ont été considérés comme dus aux convulsions induites par le produit. Seuls les animaux ayant reçu 80 mg/kg ont été soumis à un examen électrocardiographique, lequel n'a révélé aucun effet relié au médicament. En raison de considérations pharmacologiques, aucune étude additionnelle n'a été menée chez cette espèce.

Pouvoir mutagène

La venlafaxine et son principal métabolite chez l'homme, la *O*-desméthylvenlafaxine (ODV), ne se sont pas révélées mutagènes dans les tests suivants : test de mutation réverse de Ames chez *Salmonella*, test de mutation directe au locus de la HGPR1 dans des cellules ovariennes du hamster chinois (CHO). De plus, la venlafaxine ne s'est révélée ni mutagène ni clastogène dans le test de transformation cellulaire sur cellules BALB/c-3T3 de souris, le test d'échange de chromatides sœurs dans des cellules ovariennes en culture du hamster chinois ou le test

d'aberrations chromosomiques *in vivo* dans la moelle osseuse du rat. L'ODV ne s'est pas révélée clastogène dans le test d'aberrations chromosomiques *in vitro* sur CHO, mais elle a induit une réponse clastogène dans le test d'aberrations chromosomiques *in vivo* dans la moelle osseuse du rat.

Effets toxiques sur la reproduction

Les effets toxiques de la venlafaxine sur la reproduction ont été étudiés chez le rat et le lapin. Aucun effet tératogène n'a été observé, ni aucun décès.

Des signes de pharmacotoxicité ont été observés chez les parents rats mâles et femelles ayant reçu des doses de 30 et 60 mg/kg/j (respectivement 4 et 8 fois la dose maximale recommandée chez l'homme), mais aucun effet secondaire n'a été noté sur la fécondité ou les performances de reproduction générales. La diminution de la taille des fœtus et du poids des petits à la naissance peut être en corrélation avec la toxicité maternelle observée chez les mères ayant reçu 60 mg/kg/j. Une diminution de la survie des fœtus après la naissance a été observée dans une étude sur la toxicité périnatale, touchant les rejetons de mères ayant reçu 40 ou 80 mg/kg/j (environ 5 et 11 fois la dose maximale recommandée chez l'homme, respectivement). Cette mortalité a été considérée comme secondaire à la diminution des soins maternels causée par le médicament. Aucun effet tératogène n'a été observé. Aucun signe de carcinogenèse, de mutagenèse ou d'altération de la fécondité n'a été observé dans les études précliniques sur la toxicité de la venlafaxine.

Effets toxiques de l'ODV, principal métabolite de la venlafaxine, sur la reproduction

Une diminution de la fécondité a été observée lors d'une étude au cours de laquelle des rats et des rates ont été exposés au principal métabolite de la venlafaxine (ODV). Il s'agissait d'une exposition environ 2 à 3 fois supérieure à celle qu'entraîne l'administration d'une dose de 225 mg/j de venlafaxine chez l'homme. On ignore quelle portée cette observation peut avoir chez l'homme.

Dans cette étude, l'administration d'ODV sous forme de succinate à des mâles et à des femelles a entraîné un dérèglement du cycle œstral et a augmenté le délai avant l'accouplement (effet observé à ≥ 30 mg/kg/j) ; une diminution du taux de fécondité a été observée à ≥ 100 mg/kg/j ; enfin une augmentation des pertes avant implantation et une diminution du poids des fœtus ont été observées à la dose de 300 mg/kg/j. Chez les mâles, une diminution du poids de la prostate a été observée à ≥ 30 mg/kg/j, laquelle a été associée à une atrophie à ≥ 100 mg/kg/j. Aucune lésion macroscopique ou microscopique associée au médicament n'a cependant été observée dans l'épididyme, la vésicule séminale ou le testicule. Le niveau sans effet nocif observé (NOAEL) a été de 30 mg/kg/j en ce qui a trait à la fécondité, et de 100 mg/kg/j pour ce qui concerne le développement.

RÉFÉRENCES

1. Ballenger JC. Clinical Evaluation of Venlafaxine. *J Clin Psychopharmacol* 1996; 16 (3, Suppl. 2):29S-35S.
2. Ballenger JC. Clinical Evaluation of Venlafaxine: Commentary. *J Clin Psychopharmacol* 1996; 16(3, Suppl. 2):35S-36S.
3. Ballus C, Quiros G, de Flores T et coll. The efficacy and tolerability of venlafaxine and paroxetine in outpatients with depressive disorder or dysthymia. *International Clinical Psychopharmacology* 2000; 15(1):43-48.
4. Benkert O, Grunder G, Wetzel H, Hackett D. A Randomized, Double-Blind Comparison of a Rapidly Escalating Dose of Venlafaxine and Imipramine in Patients with Major Depression and Melancholia. *J Psychiat Res* 1996;30(6)441-451.
5. Blanchard C, Hackett D, Danjou P, Nicholas T. A Randomized Double-Blind Comparison of Venlafaxine, Imipramine and Placebo in General Practice Patients with mild Moderate Depression. *Eur-Neuropsychopharmacol* 1995;5(3):308 (Abs P-2-99)
6. Clerc GE et coll.. A Double-Blind Comparison of Venlafaxine and Fluoxetine in Patients Hospitalized for Major Depression and Melancholia. *International Clinical Psychopharmacology* 1994; 9:139- 143.
7. Costa e Silva J. Randomized, double-blind comparison of venlafaxine and fluoxetine in outpatients with major depression. *J Clin Psychiatry* 1998; 59:352-357.
8. Cunningham L, Carman J et coll.. A Comparison of Venlafaxine, Trazodone, and Placebo in Major Depression. *J Clin Psychopharmacol* 1994; 14(2):99-106.
9. Derivan A, Entsuah R, Rudolph R, Rickels K. Early Response to Venlafaxine Hydrochloride, a Novel Antidepressant. Presented at the American College of Neuropsychopharmacology, San Juan, Puerto Rico, 12/90: 141.
10. Dierick M. An Open Label Evaluation of the Long-Term Safety of Oral Venlafaxine in Depressed Elderly Patients. *Annals of Clin Psychiatry*, 1996; 8(3): 169-178.
11. Entsuah R, Upton GV, Rudolph R. Efficacy of Venlafaxine Treatment in Depressed Patients with Psychomotor Retardation or Agitation: A Meta-Analysis. *Human Psychopharmacol* 1995; 10: 195-200.
12. Entsuah R, Rudolph R, Chitra R. Effectiveness of Venlafaxine Treatment in a Broad Spectrum of Depressed Patients: A Meta-Analysis. *Psychopharmacol Bull* 1995; 31(4):759-766.

13. Ereshefsky L. Drug-Drug Interactions Involving Antidepressants: Focus on Venlafaxine. *J Clin Psychopharmacol* 1996; 16(3) Suppl 2: 37S-49S.
14. Feighner JP. The Role of Venlafaxine in Rational Antidepressant Therapy. *J Clin Psychiatry* 1994;55 (9, Suppl. A):62-68.
15. Feighner JP, Entsuah R, McPherson MK. Effects of Extended Release (ER) Venlafaxine on Anxiety in Patients with Major Depression. American Psychiatric Association 150th Annual Meeting, San Diego, California, Program and Abstracts on New Research in Summary Form 1997; 150: 182 (Abstr: NR420).
16. Guelfi JD, White C, Hackett D, Guichoux JY, Magni G. Effectiveness of Venlafaxine in Patients Hospitalized for Major Depression and Melancholia. *J Clin Psych* 1995;56(10): 450-458.
17. Khan A, Fabre LF, Rudolph R. Venlafaxine in Depressed Outpatients. *Psychopharmacol Bull* 1991; 27(2): 141-144.
18. Kuzel RJ. Treating Comorbid Depression and Anxiety. *J Family Practice* 1996;43(6, Suppl.):S45-S53.
19. Lecrubier Y, Boruin M, Moon CAL et coll. Efficacy of venlafaxine in depressive illness in general practice. *Acta Psychiatr Scand* 1997;95:485-493.
20. Mehtonen O-P, Sogaard J, Roponen P, Behnke K. Randomized, double-blind comparison of venlafaxine and sertraline in outpatients with major depressive disorder. *J Clin Psychiatry* 2000; 61(2):95-100.
21. Mendels J, Johnston R, Mattes J, Riesenber R. Efficacy and Safety of BID Doses Of Venlafaxine In A Dose-Response Study. *Psychopharmacol Bull* 1993; 29(2):169-174.
22. Montgomery SA. Venlafaxine: A New Dimension in Antidepressant Pharmacotherapy. *J Clin Psychiatry* 1993; 54(3):119-126.
23. Moyer J, Andree T, Haskins JT, Husbands G, Muth E. The Preclinical Pharmacological Profile of Venlafaxine: A Novel Antidepressant Agent (Abstract). *Clin Neuropharmacol* 1992; 15(Suppl. 1):Pt. B:435B. CINP Meeting, June, 1992.
24. Muth EA, Moyer JA, Haskins JT, Andree TH, Husbands GEM. Biochemical, Neurophysiological, and Behavioral Effects of Wy-45,233 and Other Identified Metabolites of the Antidepressant Venlafaxine. *Drug Development Research* 1991; 23:191-199.
25. Nierenberg A, Feighner J, Rudolph R, Cole J, Sullivan J. Venlafaxine For Treatment-Resistant Unipolar Depression. *J Clin Psychopharmacol* 1994; 14:4 19-423.

26. Pedersen R, Rudolph R. Patient Evaluation Of Venlafaxine, A New Antidepressant (Abstract). 1993 New Research Program and Abstracts, 195, APA meeting, San Francisco CA, May 1993.
27. Pollack MH, Worthington JJ III, Otto MW, Maki KM, Smoller JW, Manfro GG, Rudolph R, Rosenbaum JF. Clinical Trials - Anxiety Disorders: Venlafaxine for Panic Disorder: Results from a Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *Psychopharmacol Bull* 1996; 32(4):667-670.
28. Rickels K. Venlafaxine: A New Potent Antidepressant Agent with Putative Fast Onset of Action. 5th World Congress Of Biological Psychiatry, Florence, June 1991. 1991 ;1:345-346.
29. Rickels K, Feighner J, Boyer W, Schweizer E. Venlafaxine vs Imipramine for The Treatment of Depression. *Clin Neuropharmacol (Abstract)* 1992; 15(Suppl. 1): Pt. B:208B. CINP Meeting, June, 1992.
30. Rudolph R, Entsuaah R, Chitra R. The effects of Venlafaxine on Anxiety Associated with Depression. Presented at the 2nd International Conference of New Directions in Affective Disorders; Sept. 3-8, 1995; Jerusalem, Israel.
31. Rudolph RL, Entsuaah R, Chitra R. A Meta-Analysis of Effects of Venlafaxine on Anxiety Associated with Depression. *J Clin Psychopharmacol*; 1998; 18:136-144.
32. Rudolph RI, Feiger AD. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of once- daily venlafaxine extended release (XR) and fluoxetine for the treatment of depression. *J Affective Disorders* 1999; 56:171-181.
33. Salinas E, Nicholas T, Hackett D. A Randomised, Double-Blind, Comparison of the Efficacy and Safety of Venlafaxine (75 to 150 mg/day) Versus Fluoxetine (20 mg/day) in Depressed Outpatients. *Eur-Neuropsychopharmacol* 1995; 5(3):308 (Abs P-2-98).
34. Samuelian JC, Tatossian A, Hackett D. A Randomized, Double-Blind Parallel Group Comparison of Venlafaxine and Clomipramine in Outpatients with Major Depression (Abstract). *Clin Neuropharmacol* 1992; 15(Suppl. 1):Pt. B:324B. CINP Meeting, June, 1992.
35. Schweizer E, Weise C, Clary C, Fox I, Rickels K. Placebo-Controlled Trial of Venlafaxine for the Treatment of Major Depression. *J Clin Psychopharmacol* 1991; 11(4):233-236.
36. Schweizer E et coll.. Comparison of Venlafaxine and Imipramine in the Acute Treatment of Major Depression in Outpatients. *J Clin Psychiatry* 1994; 55(3):104-108.
37. Shrivastava R et coll. Long-Term Safety and Clinical Acceptability of Venlafaxine and Imipramine in Outpatients with Major Depression. *J Clin Psychopharmacol*. 1994; 14(5):322-329.
38. Zajecka JM, Fawcett J, Guy C. Co-existing Major Depression and Obsessive-compulsive Disorder treated with Venlafaxine. *J Clin Psychopharmacol* 1990; 10/2: 152-153.G22.

39. Monographie de produit EFFEXOR XR[®], N° de contrôle : 110459, Wyeth Canada, Montréal, Québec, Canada. Date de révision : 19 avril 2011.
40. A Single-Dose, Comparative Bioavailability Study of Two Formulations of Venlafaxine Hydrochloride XR Capsules 150 mg Under Fasting Conditions. Données internes de Teva Canada Limitée.
41. A Single-Dose, Comparative Bioavailability Study of Two Formulations of Venlafaxine Hydrochloride XR 150 mg Capsules Under Fed Conditions. Données internes de Teva Canada Limitée.
42. A Multiple-Dose, Comparative Bioavailability Study of Two Formulations of Venlafaxine Hydrochloride 150 mg XR Capsules Under Fasting Conditions. Données internes de Teva Canada Limitée.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

Pr VENLAFAXINE XR

Capsules à libération prolongée de chlorhydrate de venlafaxine

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie d'une « monographie de produit » publiée à la suite de l'approbation de la vente au Canada de VENLAFAXINE XR et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de VENLAFAXINE XR. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament :

Votre médecin vous a prescrit VENLAFAXINE XR pour soulager les symptômes de l'une des affections suivantes :

- Dépression (sentiment de tristesse, modifications de l'appétit ou du poids, difficulté à vous concentrer ou à dormir, fatigue, maux de tête, douleurs inexplicables).
- Anxiété généralisée ou nervosité.
- Phobie sociale (trouble d'anxiété sociale) — évitement et/ou crainte de se trouver dans un contexte social.
- Trouble panique (attaques de panique soudaines et répétées).

Les effets de ce médicament :

VENLAFAXINE XR fait partie d'un groupe de médicaments appelés antidépresseurs. On croit que l'effet de VENLAFAXINE XR résulte de son action sur deux substances chimiques naturellement présentes dans le cerveau, la sérotonine et la norépinéphrine.

Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :

- Ne prenez pas VENLAFAXINE XR si vous êtes allergique à l'un ou l'autre des ingrédients non médicinaux contenus dans la préparation (voir la liste à la fin de cette section). Si vous manifestez une réaction allergique ou toute autre réaction indésirable inhabituelle ou grave, cessez de prendre ce médicament et consultez votre médecin immédiatement.
- Ne prenez pas VENLAFAXINE XR si vous prenez ou avez pris récemment un antidépresseur inhibiteur de la monoamine-oxydase (p. ex., sulfate de phénelzine, moclobémide).

L'ingrédient médicamenteux est :

Le chlorhydrate de venlafaxine.

Les ingrédients non médicinaux sont :

37,5 mg

AD&C jaune n° 6, amidon, alcool isopropylique, alcool n-butyle, D&C jaune n° 10, dioxyde de titane, eau purifiée, éthanol déshydraté, éthylcellulose, gélatine, gomme laque, hydroxyde d'ammonium, oxyde de fer noir, polyéthylène glycol, povidone, propylène glycol, sébacate de dibutyle, sucrose et talc.

75 mg

AD&C jaune n° 6, amidon, alcool isopropylique, alcool n-butyle, D&C jaune n° 10, dioxyde de titane, eau purifiée, éthanol déshydraté, éthylcellulose, gélatine, gomme laque, hydroxyde d'ammonium, oxyde de fer noir, polyéthylène glycol, povidone, propylène glycol, sébacate de dibutyle, sucrose et talc.

150 mg

AD&C jaune n° 6, amidon, alcool isopropylique, alcool n-butyle, dioxyde de titane, eau purifiée, éthanol déshydraté, éthylcellulose, gélatine, gomme laque, hydroxyde d'ammonium, oxyde de fer noir, polyéthylène glycol, povidone, propylène glycol, sébacate de dibutyle, sucrose et talc.

Les formes posologiques sont :

VENLAFAXINE XR de 37,5 mg : Capsules de gélatine dure remplies de granules blancs à blanc cassé, dont la coiffe grise porte l'inscription « N » et le corps pêche, le chiffre « 37.5 ».

VENLAFAXINE XR de 75 mg : Capsules de gélatine dure remplies de granules blancs à blanc cassé, dont la coiffe pêche porte l'inscription « N » et le corps pêche, le chiffre « 75 ».

VENLAFAXINE XR de 150 mg : Capsules de gélatine dure remplies de granules blancs à blanc cassé, dont la coiffe orange foncé porte l'inscription « N » et le corps orange foncé, le chiffre « 150 ».

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Il est important, lorsque vous prenez ce type de médicaments, que vous fassiez savoir à votre médecin comment vous vous sentez et qu'il s'établisse une bonne communication entre vous.

VENLAFAXINE XR ne doit pas être utilisé chez les enfants de moins de 18 ans.

Troubles émotifs ou comportementaux nouveaux ou plus intenses

En particulier durant les premières semaines du traitement ou lors d'un ajustement de la dose, il peut arriver qu'au lieu de se sentir mieux, un petit nombre de patients se sente moins bien lorsqu'ils prennent ce type de médicaments ; ces patients peuvent alors éprouver des sentiments inhabituels d'agitation, d'hostilité ou d'anxiété, ou encore avoir des pensées impulsives ou perturbantes, comme le désir de s'automutiler ou de blesser d'autres personnes. Si vous-même ou une personne dont vous prenez soin (si vous êtes un fournisseur de soins ou un tuteur) éprouvez de tels symptômes, consultez votre médecin immédiatement, **mais n'interrompez pas votre traitement par vous-même**. En effet, pareille situation nécessite une surveillance médicale étroite.

AVANT de prendre VENLAFAXINE XR, mentionnez à votre médecin ou à votre pharmacien si :

- vous avez déjà présenté une allergie à des médicaments, à certains aliments ou à d'autres substances ;
- vous avez d'autres troubles de santé, y compris des antécédents de saignements anormaux, de convulsions, de maladie du foie ou du rein, de troubles du cœur ou de la tension artérielle ou d'hypercholestérolémie ;
- vous prenez d'autres médicaments (vendus sur ordonnance ou non), en particulier s'il s'agit d'inhibiteurs de la monoamine-oxydase (IMAO) (p. ex., sulfate de phénelzine, sulfate de tranylcypromine, moclobémide ou sélégiline), d'un autre antidépresseur, d'un médicament pour perdre du poids, de somnifères ou de médicaments contre l'anxiété ou contre l'hypertension ;
- vous êtes enceinte ou songez à le devenir, ou encore si vous allaitez ;
- vous consommez de l'alcool et(ou) des drogues illicites ;
- vous prenez des produits naturels ou des herbes médicinales (p. ex., du millepertuis) ;
- vous conduisez un véhicule ou effectuez des tâches dangereuses dans le cadre de votre travail.

Interruption du traitement par VENLAFAXINE XR

Il est très important que **vous n'interrompiez pas** votre traitement sans d'abord consulter votre médecin. Pour plus de renseignements, consultez la section intitulée PROCÉDURES À SUIVRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES.

Effets sur la grossesse et le nouveau-né

Des comptes rendus publiés après la commercialisation du produit indiquent que certains nouveau-nés de mères ayant reçu un ISRS (inhibiteur sélectif du recaptage de la sérotonine) ou un autre antidépresseur de nouvelle génération, comme VENLAFAXINE XR, durant la grossesse ont dû être hospitalisés pendant une période prolongée, être alimentés par sonde et enfin recevoir un soutien respiratoire en raison de complications survenues durant l'accouchement. Les symptômes signalés comprennent les manifestations suivantes : troubles de l'alimentation, difficultés respiratoires, convulsions, muscles tendus ou trop relâchés, énervement et pleurs constants.

Dans la plupart des cas, l'ISRS ou l'autre antidépresseur de nouvelle génération avait été administré durant le troisième trimestre de la grossesse. Ces symptômes cadrent avec un effet secondaire direct de l'antidépresseur sur le bébé, ou encore ils peuvent être dus à un syndrome de sevrage causé par l'interruption brusque du traitement. Normalement, ils disparaissent avec le temps. Toutefois, si votre enfant éprouve l'un ou l'autre de ces symptômes, communiquez sans tarder avec votre médecin.

Si vous êtes enceinte et que vous prenez un ISRS ou un autre antidépresseur de nouvelle génération, discutez avec votre médecin des risques et des avantages des diverses options thérapeutiques. Il est très important de NE PAS interrompre votre traitement sans d'abord en parler avec votre médecin. Pour plus de renseignements, voir la section intitulée PROCÉDURES À SUIVRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES.

INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT

Ne prenez pas VENLAFAXINE XR si vous prenez actuellement un inhibiteur de la monoamine-oxydase ou si vous en avez pris récemment.

Vous ne devez pas prendre de millepertuis pendant le traitement par VENLAFAXINE XR.

Mentionnez à votre médecin si vous prenez ou avez récemment pris d'autres médicaments (en vente libre ou sur ordonnance) ou encore des produits naturels ou des herbes médicinales, en particulier s'il s'agit des produits suivants :

- autres antidépresseurs, tels qu'ISRS ou certains agents tricycliques ;
- autres agents qui agissent sur la sérotonine, tels que lithium, linézolide, tramadol, tryptophane,

- millepertuis, triptans antimigraineux.
- certains agents utilisés pour le traitement de la schizophrénie ;
- certains agents utilisés pour le traitement de la dépression bipolaire, comme le lithium ;
- métoprolol ou autres agents utilisés pour traiter l'hypertension et l'angine ;
- certains médicaments pouvant perturber la coagulation sanguine et augmenter le risque de saignements, comme les anticoagulants oraux (p. ex., la warfarine), l'aspirine et les autres anti-inflammatoires non stéroïdiens (p. ex., l'ibuprofène).
- certains agents utilisés pour le traitement de l'épilepsie ;
- la cimétidine ;
- En général, il est préférable de ne pas consommer de boissons alcoolisées pendant le traitement par VENLAFAXINE XR, ou sinon d'en prendre peu.
- le kétoconazole.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Dose habituelle :

- Il est très important que vous preniez VENLAFAXINE XR exactement comme votre médecin vous l'a prescrit.
- À moins d'indications contraires de votre médecin, n'augmentez ou ne diminuez jamais la dose de VENLAFAXINE XR et n'interrompez pas votre traitement sans le consulter auparavant.
- Comme c'est le cas avec tous les antidépresseurs, l'amélioration des symptômes est graduelle. Il se peut donc que vous ne ressentiez aucun effet notable les premiers jours du traitement par VENLAFAXINE XR. Même si certains symptômes peuvent commencer à s'améliorer dans les 2 semaines qui suivent le début du traitement, il faut plusieurs semaines pour que le médicament fasse pleinement effet.
- Prenez VENLAFAXINE XR une fois par jour avec de la nourriture comme le médecin vous l'a prescrit. Il ne faut pas diviser, écraser ou mâcher les capsules.

POINT À RETENIR : Ce médicament n'a été prescrit qu'à vous seul. N'en donnez jamais à une autre personne. Si vous avez des questions au sujet de ce médicament, adressez-vous à votre médecin ou à votre pharmacien.

Surdosage :

En cas de surdosage, communiquez avec votre médecin ou le service des urgences de l'hôpital le plus près, même si vous ne vous sentez pas malade.

En cas de surdosage, communiquez avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre

antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée :

Si vous oubliez une dose, prenez la prochaine à l'heure habituelle. Essayez d'éviter que cela se reproduise, mais ne prenez pas deux doses pour compenser celle que vous avez oubliée.

EFFETS SECONDAIRES : MESURES À PRENDRE

Comme tous les médicaments, VENLAFAXINE XR peut causer certains effets indésirables, mais il est possible que vous n'en éprouviez aucun. Chez la plupart des patients, ces effets sont mineurs et de courte durée, mais certains peuvent être graves tandis que d'autres peuvent être associés à la dose. Si vous éprouvez ce type d'effets, ou tout autre effet secondaire, parlez-en à votre médecin car il pourrait décider d'ajuster votre dose.

Si vous manifestez une réaction allergique (p. ex. rougeur de la peau, urticaire, démangeaisons, enflure des lèvres, du visage, de la langue ou de la gorge, difficulté à respirer, respiration sifflante, essoufflement, éruptions cutanées, ampoules cutanées, lésions ou douleur dans la bouche ou les yeux) ou tout autre effet secondaire grave ou inhabituel, cessez de prendre ce médicament et consultez votre médecin sans tarder.

Parmi les effets secondaires de VENLAFAXINE XR, mentionnons les suivants :

- maux de tête
- nausées
- sécheresse de la bouche
- constipation
- perte d'appétit
- vomissements
- somnolence
- étourdissements
- insomnie
- problèmes sexuels
- faiblesse
- transpiration
- nervosité
- troubles de la vue

En particulier durant les premières semaines de traitement ou lors d'un ajustement de la dose, il peut arriver qu'au lieu de se sentir mieux, un petit nombre de patients se sente moins bien lorsqu'ils prennent ce type de médicaments ; ces patients peuvent alors éprouver des sentiments inhabituels d'agitation, d'hostilité ou d'anxiété, ou encore avoir des pensées impulsives ou

perturbantes, comme le désir de s'automutiler ou de blesser d'autres personnes. Si vous-même ou une personne dont vous prenez soin (si vous êtes un fournisseur de soins ou un tuteur) éprouvez de tels symptômes, consultez votre médecin immédiatement, mais n'interrompez pas votre traitement vous-même.

Habituellement, VENLAFAXINE XR ne perturbe pas les activités quotidiennes des patients. Toutefois, si vous éprouvez de la somnolence, ne conduisez pas votre véhicule et ne faites pas fonctionner des machines.

Bien que les troubles psychiatriques puissent être associés à une diminution du désir, de la performance et de la satisfaction sexuels, le traitement par ce médicament peut aussi affecter la fonction sexuelle.

VENLAFAXINE XR peut faire augmenter la tension artérielle chez certaines personnes. Il est donc important que vous fassiez mesurer votre tension avant de commencer le traitement par VENLAFAXINE XR et durant le traitement par ce médicament. L'hypertension doit être maîtrisée avant le début du traitement. Les variations de tension artérielle peuvent parfois survenir soudainement, sans signe avant-coureur. Consultez votre médecin si vous éprouvez des symptômes évocateurs d'une hausse soudaine de la tension artérielle, comme un mal de tête (en particulier dans la région de la nuque au réveil), des battements cardiaques plus intenses que d'habitude et possiblement plus forts ou irréguliers, une douleur thoracique, des étourdissements, une fatigue extrême ou une vue brouillée.

Les capsules VENLAFAXINE XR peuvent faire augmenter les taux de cholestérol de certains patients. Votre médecin pourrait demander des analyses de sang pour vérifier votre taux de cholestérol durant le traitement par ce médicament.

Troubles émotifs ou comportementaux nouveaux ou plus intenses

En particulier durant les premières semaines du traitement ou lors d'un ajustement de la dose, il peut arriver qu'au lieu de se sentir mieux, un petit nombre de patients se sente moins bien lorsqu'ils prennent ce médicament. Ces patients peuvent alors éprouver des sentiments d'agitation, d'hostilité ou d'anxiété plus intenses ou nouveaux, ou encore avoir des idées suicidaires. Votre médecin doit être informé immédiatement de tels changements, car il est important, dans ces cas, que votre état soit surveillé de près. N'interrompez pas votre traitement vous-même. Voir également la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.

Symptômes de sevrage

Consultez votre médecin avant d'interrompre votre

traitement par VENLAFAXINE XR ou d'en réduire la posologie. Les symptômes suivants ont été signalés à la suite d'une interruption du traitement, d'une réduction de la posologie ou de l'oubli d'une dose : anorexie (perte d'appétit, perte de poids), anxiété, agitation, agression, confusion, convulsions, problèmes de coordination, diarrhée, étourdissements, sécheresse de la bouche, fatigue, maux de tête, hypomanie (variations rapides de l'humeur), insomnie, nausées, nervosité, cauchemars, paresthésie (sensation de picotement, de brûlure ou de fourmillement dans la peau), sensation de décharge électrique, troubles du sommeil, somnolence, sudation, acouphène, vertige (impression que le monde autour tourne) et vomissements. Ces symptômes disparaissent généralement d'eux-mêmes, sans traitement. Si vous éprouvez l'un de ces symptômes, ou tout autre symptôme, informez-en votre médecin immédiatement. Il pourrait alors décider d'ajuster la posologie de VENLAFAXINE XR pour vous soulager.

Effets sur le nouveau-né

Certains enfants nés de mères ayant reçu un ISRS (inhibiteur sélectif du recaptage de la sérotonine) ou un autre antidépresseur de nouvelle génération comme VENLAFAXINE XR durant la grossesse ont présenté des symptômes tels que des troubles respiratoires, des troubles de l'alimentation, de l'énerverment et des pleurs constants. Si votre enfant présente l'un ou l'autre de ces symptômes, consultez votre médecin dès que possible. Pour plus de renseignements, voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE				
Symptôme / effet		Appelez immédiatement votre médecin ou votre pharmacien		Obtenez sans délai une attention médicale
		Seulement dans les cas graves	Dans tous les cas	
Fréquent	Augmentation persistante de la tension artérielle [voir aussi Hypertension grave ci-dessous]		✓	
Fréquent	Battements de cœur rapides		✓	

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE

Symptôme / effet		Appelez immédiatement votre médecin ou votre pharmacien		Obtenez sans délai une attention médicale
		Seulement dans les cas graves	Dans tous les cas	
Peu fréquent	Réactions allergiques [rougeur de la peau, urticaire, démangeaisons, enflure des lèvres, du visage, de la langue ou de la gorge, difficulté à respirer, respiration sifflante, essoufflement, éruptions cutanées, ampoules cutanées, lésions ou douleur dans la bouche ou les yeux]			✓
Peu fréquent	Faible taux de sodium dans le sang [symptômes : fatigue, faiblesse ou confusion plus douleur, raideur ou mauvaise coordination des muscles]		✓	
Peu fréquent	Bleus ou saignement inhabituel au niveau de la peau ou ailleurs		✓	
Peu fréquent	Manie/hypomanie [humeur élevée ou irritable, réduction du besoin de dormir, fuite des idées]		✓	
Peu fréquent	Acathisie [se sentir nerveux ou incapable de rester tranquille]		✓	

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE

Symptôme / effet		Appelez immédiatement votre médecin ou votre pharmacien		Obtenez sans délai une attention médicale
		Seulement dans les cas graves	Dans tous les cas	
Peu fréquent	Hallucinations [visions ou sons étranges]		✓	
Peu fréquent	Mouvements incontrôlables du corps ou du visage		✓	
Peu fréquent	Incapacité d'uriner		✓	
Peu fréquent	Saignement gastro-intestinal [sang dans les vomissements ou les selles]		✓	
Rare	Crises convulsives [perte de connaissance accompagnée de tremblements incontrôlables]			✓
Rare	Syndrome sérotoninergique [la plupart ou la totalité des symptômes suivants : confusion, nervosité, transpiration, tremblements, frissons, secousses musculaires soudaines, hallucinations, battements de cœur rapides]		✓	
Rare	Trouble du foie [symptômes : nausée, vomissement, perte d'appétit plus démangeaisons, jaunissement de la peau ou des yeux, urine foncée]		✓	

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE

Symptôme / effet		Appelez immédiatement votre médecin ou votre pharmacien		Obtenez sans délai une attention médicale
		Seulement dans les cas graves	Dans tous les cas	
Très rare	Augmentation de la pression dans les yeux [symptômes : douleur dans les yeux, vue réduite ou brouillée, yeux rouges, enflure des yeux]		✓	
Voir Mises en garde et précautions	Apparition ou aggravation de symptômes émotionnels ou comportementaux		✓	
Voir Effets secondaires : Mesures à prendre	Hypertension grave [symptômes : maux de tête, battements de cœur plus forts et peut-être plus rapides, douleur à la poitrine, étourdissements, fatigue extrême, vision floue]			✓

Cette liste d'effets secondaires n'est pas exhaustive. Pour tout effet inattendu ressenti lors de la prise de VENLAFAXINE XR, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER CE MÉDICAMENT

- Conservez VENLAFAXINE XR à la température ambiante (15 °C à 30 °C) dans un endroit sec.
- Gardez le contenant hermétiquement fermé.
- Gardez tous vos médicaments hors de la portée des enfants.
- Si votre médecin vous indique d'interrompre le traitement, retournez vos capsules VENLAFAXINE XR inutilisées à la pharmacie.

DÉCLARATION DES EFFETS SECONDAIRES SOUPÇONNÉS

Vous pouvez déclarer les effets indésirables soupçonnés associés à l'utilisation des produits de santé au Programme Canada Vigilance de l'une des 3 façons suivantes :

- En ligne à www.santecanada.gc.ca/medeffet
- Par téléphone, en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345
- En remplissant un formulaire de déclaration de Canada Vigilance et en le faisant parvenir
 - par télécopieur, au numéro sans frais 1-866-678-6789
 - par la poste au : Programme Canada Vigilance Santé Canada
Indice postal 0701E
Ottawa (Ontario) K1A 0K9

Les étiquettes préaffranchies, le formulaire de déclaration de Canada Vigilance ainsi que les lignes directrices concernant la déclaration d'effets indésirables sont disponibles sur le site Web de MedEffet^{MC} Canada à www.santecanada.gc.ca/medeffet.

REMARQUE : Pour obtenir des renseignements relatifs à la gestion des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

On peut se procurer ce document et la monographie complète du produit, rédigés pour les professionnels de la santé, en communiquant avec Teva Canada Limitée, au :
1 (800) 268-4127, poste 1255005 (anglais) ;
1 (877) 777-9117 (français)
ou en écrivant à : druginfo@tevacanada.com

Ce dépliant a été rédigé par :
Teva Canada Limitée
30 Novopharm Court
Toronto (Ontario)
Canada M1B 2K9
www.tevacanada.com

Date de rédaction : Le 11 mai 2012